Aus dem Institut für Strahlenbiologie und medizinische Isotopenanwendung
Direktor: Prof. Dr. Dr. E. H. Graul

und der Medizinischen Klinik
Direktor: Prof. Dr. G. A. Martini

der Philipps - Universität Marburg (Lahn)

Erythrokinetics bei Leberkranken

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Albrecht Freundlieb
aus Dessau

Marburg 1969

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus dem Institut für Strahlenbiologie und medizinische Isotopenanwendung
Direktor: Prof. Dr. Dr. E. H. Graul

und der Medizinischen Klinik
Direktor: Prof. Dr. G. A. Martini

der Philipps - Universität Marburg (Lahn)

Erythrokinetics bei Leberkranken

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Albrecht Freundlieb
aus Dessau

Marburg 1969

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 30. 1. 1969

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof. Dr. med. W. Straub
Referent: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. E.H. Graul
Correferent: Doz. Dr. med. G. Strohmeyer

Inhalt

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Methodik	3
	A. 1 Erythrokinetics	3
	A. 2 Oberflächenmessung	5
	A. 3 Haematokrit	5
	B. 1 Bromsulphaleintest	6
	B. 2 Desferaltest	7
	B. 3 Klinische Laborwerte	7
	C. Auswertung	8
III.	Krankengut	11
IV.	Statistische Auswertung	12
V.	Ergebnisse	13
	A. Abschwächungsfaktoren	13
	B. Klinische Ergebnisse	13
VI.	Diskussion	37
	A. Klinisch-chemische Untersuchungen bei Leberkranken	37
	B. Ergebnisse durch Auswahl des Krankengutes	39
	C. Diskussion unserer Ergebnisse mit den Ergebnissen ausder Literatur	39
	D. Diskussion der statistischen Ergebnisse	44
	E. Sonderfälle	46
VII.	Zusammenfassung	50
	Literaturverzeichnis	51

I. Einleitung

Seit Einführung der Serumeisenbestimmung in die Klinik (HEILMEYER und PLÖTNER, 1937; MOORE, 1937) sind erhöhte Serumeisenwerte bei chronischen Lebererkrankungen bekannt. Bis vor wenigen Jahren dachte man bei chronischen Lebererkrankungen mit Eisenstoffwechselstörungen fast nur an die Haemochromatose. Doch systematische, bioptische und autopische Untersuchungen (MAC DONALD und MALLORY, 1960; MAC DONALD und PECHET, 1964 und 1965; PECHET und MAC DONALD, 1962; STROHMEYER, 1965; ZIMMERMANN, CHOMET und WORTHER, 1961) zeigten, daß auch bei anderen Lebererkrankungen, vorwiegend Zirrhosen, vermehrt Eisen in die Leber eingelagert wird, wobei die Ursachen hierfür noch nicht genügend geklärt sind. Diskutiert werden Resorptionsstörungen aufgrund von Alkoholismus und Fehlernährung, exzessiv hoher Eisengehalt der Nahrung, Pankreasinsuffizienz sowie eine erhöhte Affinität der erkrankten Leber für Eisen (BOTHWELL, 1965).

Bei chronisch Leberkranken wird außerdem häufig eine leichte bis mittlere makrozytäre Anämie (BOCK, 1959; BINGHAM, 1959 und 1960; BLEICHROEDER, 1904; GRAM, 1884; FELLINGER und KLIMA, 1934) gefunden.

Schon länger sind weiterhin Vergrößerungen des Blutvolumens bei Patienten mit Leberzirrhose (BATEMAN, 1949; BEUTLER, 1960; EISENBERG, 1959; SEN GYPTA, 1964) bekannt.

Mit der Feststellung dieser Abweichungen im Eisenstoffwechsel und der hämatologischen Befunde bei Leberkranken ist noch nichts über ihre Ursachen gesagt. Zur Klärung dieser Ursachen führten wir Erythrokinetics (KUNI, GRAUL und HUNDESHAGEN, 1963; POLLYCOVE und MORTIMER, 1959), das sind simultane erythrokinetische und ferrokinetische Untersuchungen mit ^{55}Cr und ^{59}Fe bei Patienten mit Leberkrank-

heiten durch. Dabei werden mit patienteneigenen, ^{51}Cr - markierten Erythrozyten das Blutvolumen und die Erythrozytenüberlebenszeit, sowie simultan mit ^{59}Fe der innere Eisenstoffwechsel gemessen. Zum Vergleich wählten wir als quantitatives Maß der Leberfunktion den Bromsulphaleintest.

Hauptproblem dieser Arbeit war die Frage: Ob die genannten Veränderungen des Eisenstoffwechsels und des Blutes direkt von der Abnahme der Leberfunktion abhängen. Um dies zu klären, prüften wir, ob zwischen den erythrokinetischen Daten einerseits und der Bromsulphaleinretention andererseits statistisch signifikante Korrelationen bestehen.

So galt es z.B. hinsichtlich der festgestellten Blutvolumenerhöhung die Frage zu klären, ob mit abnehmender Leberfunktion das Blutvolumen nur unspezifisch erhöht ist, oder ob eine Korrelation zwischen der Abnahme der Leberfunktion und der Zunahme des Blutvolumens besteht.

Weiter war die Frage zu klären, ob primär eine Erhöhung des Blutvolumens vorliegt und sekundär eine Vermehrung der Erythropoese, oder umgekehrt. Auch die Möglichkeit der Blutvolumenerhöhung durch alleinige Plasmavolumenzunahme war zu untersuchen. Außerdem galten diese Untersuchungen der Absicherung systematischer Abweichungen im Eisenstoffwechsel in Abhängigkeit von der Störung der Leberfunktion.

Ein weiteres wichtiges Problem dieser Untersuchungen war die Frage: Ist die bei einem Teil der Leberkranken beobachtete Anämie direkt durch die abnehmende Leberfunktion bedingt, oder hat sie andere Ursachen ?

Die experimentellen und die daraus gewonnenen statistischen Ergebnisse vergleichen wir am Schluß dieser Arbeit in der Diskussion mit den Ergebnissen aus der Literatur.

II. Methodik

A 1 Erythrokinetics

Zur Durchführung der ferro- und erythrokinetischen Untersuchungen (Erythrokinetics) verwandten wir die Schnellmarkierungsmethode nach KUNI (KUNI, GRAUL, HUNDESHAGEN und SCHAUMLÖFFEL, 1963). Dabei wird Patientenblut in vitro mit ^{51}Cr inkubiert; und zwar wird in eine 2 ml - Spritze ca. 60 - 100 µ Ci $Na_2\ ^{51}Cr\ O_4$ und ACD-Puffer gefüllt und dann Blut dazugezogen. Durch leichtes Umwenden der Spritze wird der Inhalt gemischt. Nach ca. 5 Minuten Inkubationszeit wird die Chromspritze an das eine Ende einer basischen Anionenaustauschersäule und eine leere Spritze an das andere Ende gesetzt. Das Blut wird dann mechanisch in drei Minuten durch die Säule gespritzt, wobei das im Plasma vorhandene, nicht an das Erythrozytenhämoglobin gebundene ^{51}Cr-Chromat nahezu vollständig gebunden wird. In eine zweite 2 ml-Spritze werden ca. 20 µCi ^{59}Fe als Zitrat gefüllt und durch Hinzufüllen von Patientenblut ein Volumen von 2 ml hergestellt. Man mißt dann die Radioaktivität der Spritzen vor und nach Reinjektion des Patientenblutes jeweils 3 Minuten mit dem 2-Kanal-Szintillationszähler der Firma Tracerlab.

Aus zwei Gründen änderten wir den Abstand der Spritzen vom Bohrlochkristall des Zählgerätes. Erstens lagen die zu zählenden Impulsraten oberhalb des optimalen Zählbereiches der Meßapparatur und zweitens paßten die Spritzen nicht in das Bohrloch. Zur Messung der Aktivität der Spritzen legten wir deshalb einen etwa 10 cm hohen Eisenring über die Bleiabschirmung des Bohrloches und brachten darüber einen Deckel mit konzentrischer Bohrung als Halterung für die Spritze an. Für diese Anordnung, die bei allen Untersuchungen gleich war, berechneten wir aus zwei, für Chrom und Eisen getrennt durchgeführten Blutverdünnungsreihen die Abschwächungsfaktoren dieser geänderten Meßgeometrie.

Der Gang der Untersuchung ist folgender :

Zu Beginn wird dem Patienten eine Plastikverweilkanüle mit innenliegender Stahlkanüle (Braunüle(R)) in eine Cubitalvene gelegt. Dabei erfolgen die Blutentnahmen durch die Plastikkanüle, die Injektionen durch die Stahlkanüle. Als erstes wird eine heparinisierte 2 ml-Spritze gefüllt und als "Nullblutprobe" aufgehoben. Darauf erfolgt die Füllung der beiden Cr- und Fe-Spritzen. Nach Reinjektion des markierten Blutes entnimmt man viertelstündlich Blut in heparinisierte 2 ml-Spritzen, je nach Bedarf vier bis sechs Spritzen. Die leeren Injektionsspritzen werden mit 2 ml Wasser aufgefüllt und mit der gleichen geometrischen Abschwächung zurückgemessen. An den folgenden Tagen wird mit gleichartigen Spritzen Blut entnommen; und zwar am 1.-4. (5.) Tag morgens und abends, dann jeden 2. Tag über insgesamt drei Wochen. Von der in der Chrom- und Eisenspritze verbliebenen Restaktivität werden in Meßgläschen Standardlösungen mit einer Impulsrate von ca. 1000/Min. angesetzt. Von den Blutproben pipettiert man jeweils einen Milliliter in Meßgläschen und bestimmt von dem verbliebenen Restblut den Hämatokrit. Am Ende der dreiwöchigen Untersuchung werden alle Meßgläschen inclusive der mit den Standardlösungen in den automatischen Probenwechsler des 2-Kanal-Szintillationszählers gebracht und dreimal hintereinander bei einer bestimmten Impulsvorwahl (1000 oder 3000 Imp./Min.) gemessen. Die an den Ausgängen der beiden Kanäle angeschlossenen Zählgeräte, ein Superscaler und ein Tracermatic (beide Fa. Tracerlab), drucken die Meßzeiten in hundertstel Minuten automatisch aus. Die so entstandenen Meßwerte beider Kanäle dienen dann zur Auswertung des Untersuchungsergebnisses.

A 2 Oberflächenmessung

Bei einem Patienten wurden gleichzeitig Messungen der Radioaktivität über den inneren Organen (Herz, Leber, Milz und Kreuzbein) durchgeführt. Diese Messungen erfolgten mit einem gut abgeschirmten 1 3/4 x 1 3/4 Zoll großen NaJ-Kristall mit konischem Winkelkollimator (enge Öffnung zum Patienten) und einem 400-Kanal Impulshöhenanalysator. Dazu wird die Projektion des Organzentrums auf die Körperoberfläche mit den Methoden der physikalischen Untersuchung ermittelt und mit Heftpflaster für die Dauer der Untersuchung markiert. Bei jeder Messung ist darauf zu achten, daß immer der gleiche Abstand und Winkel der Meßsonde zur Körperoberfläche eingehalten wird.
Selbstverständlich werden vor oder nach jeder Oberflächenmessung die Meßgläschen mit den Standardlösungen von Chrom und Eisen, sowie der Nulleffekt mitgemessen.

A 3 Hämatokrit

Zur Bestimmung der Hämatokritwerte benutzten wir die Methode nach VAN ALLEN, mit Ausnahme der Patienten Nr. 8, 12, 17, 21, 22, 27, 28 und 30, bei denen wir uns einer Mikrohämatokritmethode bedienten. Bei der Methode nach VAN ALLEN wurde bei 1 700 g 55 Min. zentrifugiert. Die abgelesenen Werte korrigierten wir noch mit dem empirischen Faktor 1,22 nach GELINSKY, um sie mit den Werten der Mikrohämatokritmethode vergleichen zu können. Die Mikrohämatokritmethode führten wir mit 7,5 cm langen heparinisierten Glasröhrchen von 1,3 mm Durchmesser durch. Die Röhrchen werden an einem Ende zugeschmolzen und dann bei 13 000 U/Min mit etwa 18 000 g 15 Min. lang zentrifugiert.

B. Klinische Daten

1 a Bromsulpahleintest

Zur Durchführung des Bromsulphaleintestes (KREUTZ, 1966; WHEELER, MELTZER und BRADLEY, 1960; WILLIAMS, 1965) (Bromsulphalein-Retentionsprobe) werden dem Patienten 5 mg Bromsulphalein (Bromthalein(R)"Merck") pro Kilogramm Körpergewicht in 5 %iger steriler Lösung langsam (1 Minute) injiziert. Nach 45 Minuten erfolgt nochmals eine Abnahme von 10 ml Blut. Diese Proben werden zentrifugiert und photometrisch mit der Methode nach SELIGSON u.RICHTEREICH, 1965) auf ihren Bromsulphaleingehalt untersucht. Pathologisch ist ein Gehalt von mehr als 0,4 mg% = 5 % Bromsulphalein in der 45-Minuten-Probe. Bromsulphalein wird durch die retikuloendothelialen Zellen der Leber aus dem Blutstrom eliminiert und von den Parenchymzellen in die Galle ausgeschieden.

Da vom klinischen Labor der absolute Bromsulphaleingehalt in der 45-Minuten-Probe bestimmt wurde, konnten wir mit Hilfe des Plasmavolumens die Retention, bezogen auf die echte Verdünnung der injizierten Dosis, ebenfalls berechnen. Wegen der besseren Vergleichsmöglichkeiten mit Untersuchungen anderer Autoren haben wir unseren Korrelationen die in der Klinik ermittelten Werte zugrunde gelegt.

B 2 Desferal(R)-Test

Bei einigen Patienten, insbesondere Hämochromatosen, wurde der Desferal-Test (FIELDING, 1964; STROHMEYER, 1964; UNSELD, 1964; WÖHLER, 1964) durchgeführt. Dabei soll festgestellt werden, wieviel Eisen nach einer einmaligen Injektion von 500 mg Desferal im Urin ausgeschieden wird.

Desferal (Desferrioxamin B) wird von Aktinomyces-Pilzen gebildet und vermag Eisen komplex zu binden. Der so entstandene Komplex ist nierengängig (WÖHLER, 1964).

Der Test wird als positiv angesehen, wenn es nach Injektion von 500 mg Desferal zu einer 10-fach größeren Eisenausscheidung in der Urinprobe eines 6-Stunden-Urins kommt als ohne Desferal. Positiver Ausfall des Testes zeigt also eine Störung des Eisenstoffwechsels an.

B 3 Klinische Laborwerte

Der Hämoglobingehalt des Blutes wurde mit der Zyanhämoglobinmethode ermittelt. Die übrigen klinischen Daten wurden von den Labors und den Stationen der Medizinischen Universitätsklinik Marburg bestimmt: Erythrozytenzahl, Hämoglobingehalt der Erythrozyten, Serumeisen und Eisenbindungskapazität des Serums nach Landers-Zahn, Bilirubin[1], Gesamteiweiß [2], Elektrophorese der Serumproteine, Serumkreatinin[3], Retikulozytenzahl sowie Natrium und Kaliumgehalt des Serums flammphotometrisch.

1) nach Jendrassik und Cleghorn
2) mit der Biuret-Methode
3) nach Popper-Mandel

C. Auswertung

Die Auswertung der erythrokinetischen Meßergebnisse erfolgte nach den bei KUNI (1963) angegebenen Formeln handschriftlich und parallel dazu mit Hilfe der elektronischen Rechenmaschine Z 22 des Rechenzentrums der Universität. Dabei wurde mit zwei von Herrn Dipl. Phys. Habermehl ausgearbeiteten Rechenprogrammen gerechnet. Das erste Programm lieferte zwei Diagramme (Chrom-Impulse und Eisenutilisation), das zweite die Nettoimpulse von Chrom und Eisen, sowie die Eisenutilisation in Zahlen im Anschluß an die erythro- und ferrokinetischen Daten aus.

Infolge deutlicher Energieunterschiede im Emissionsspektrum von ^{51}Cr und ^{59}Fe ist die Bestimmung der Aktivität beider Isotopen in der gleichen Blutprobe möglich (Meßtechnik siehe bei KUNI (1963)). Bei der Messung mit dem 2-Kanal-Szintillationszähler erhält man im ersten Kanal ausschließlich Eisenimpulse und im zweiten Chromimpulse, die jedoch von einem Teil der Eisenimpulse überlagert werden. Dieser sogenannte Eisendurchstreu im Chromkanal wird durch gleichzeitige Messung einer reinen Eisenprobe genau ermittelt und neben dem Nulleffekt bei der Berechnung der ^{51}Cr-Nettoimpulsraten berücksichtigt.

Die Berechnung des Blutvolumens erfolgt nach dem Verdünnungsprinzip. Dabei wird die korrigierte injizierte ^{51}Cr-Impulsrate durch den Mittelwert der Impulse der Blutproben des ersten Tages dividiert:

$$BV = \frac{\text{korr. } ^{51}\text{Cr Impulse}}{\text{Mittelwert}}$$

Die Korrektur der injizierten ^{51}Cr-Impulsrate ist nötig, weil wir die Blutproben erst am Ende der erythrokinetischen Untersuchung gemessen haben und deshalb der physikalische

Zerfall unseres Isotops berücksichtigt werden muß. Den Korrekturfaktor erhält man in einfacher Weise durch Division der Impulsrate des Chromstandardgläschens am Ende der Untersuchung durch diejenige bei Beginn.

$$S = \frac{^{51}Cr - \text{Standard Ende}}{^{51}Cr - \text{Standard Beginn}}$$

Außerdem muß die Meßgeometrie des Bohrlochs berücksichtigt werden.

Mit Hilfe des Hämatokritwertes kann das Blutvolumen in Plasmavolumen und Erythrozytenvolumen unterteilt werden. Multipliziert man das Blutvolumen mit dem Hämoglobingehalt, so erhält man das Gesamthämoglobin. Bei konstantem Hämoglobingehalt kann man unter Berücksichtigung der Erythrozytenlebenszeit unschwer auf die Hämoglobinsynthese und den Erythrozyteneisenumsatz (EEU) pro Tag schließen. Formel siehe bei KUNI (1963).

Die ^{51}Cr-Impulsraten der folgenden Tage werden auf halblogarithmisches Papier aufgetragen. Aus diesen Meßwerten wird die Halbwertszeit der ^{51}Cr-Aktivität der Erythrozyten (^{51}Cr-Ery-Vita), d.h. der Zeitraum, nach dem nur noch die Hälfte der Anfangsimpulse vorhanden ist, bestimmt. Aus dieser berechnet man dann mit einem Faktor (KUNI (1963)) die Erythrozytenüberlebenszeit.

Die ^{59}Fe-Impulsraten des ersten Tages trägt man ebenfalls halblogarithmisch auf und ermittelt so die Halbwertszeit der Plasmaeisenverschwindensrate, die Zeit, nach der die Hälfte des ^{59}Fe in das Knochenmark bzw. in die Eisenspeicher geströmt ist. Daraus kann man dann, in Kenntnis der Größe des Plasmaeisens, den Plasmaeisenumsatz (PEU) berechnen. Die Eisenimpulse der folgenden Untersuchungs-

tage werden zur Berechnung des Eiseneinbaus in die Erythrozyten, der Eisenutilisation, herangezogen, und zwar mit folgender Formel:

$$\% \text{ Einbau von } {}^{59}Fe = \frac{\text{Imp./ml Blut x BV ml x 100}}{\text{korr. inj. } {}^{59}Fe \text{ Impulse}}$$

Die Korrektur der injizierten ^{59}Fe-Impulse erfolgt in analoger Weise wie bei den ^{51}Cr-Impulsen unter Berücksichtigung des Abschwächungsfaktors. Auch diese Werte werden auf halblogarithmisches Papier gezeichnet und dienen zur Auswertung weiterer Eisenstoffwechseldaten wie labiler Eisenpool (LEP), Erythroblasteneisenpool (V_B), mittlere Erythrozytenreifungszeit (t_E) und anderen.

Schwierigkeiten traten bei einigen wenigen Patienten aus zwei Gründen auf.

1. Durch Fehlmessung des Eiseneinstreus im Chromkanal wurde die Vitakurve (=Kurve zur Ermittlung der Halbwertszeit der ^{51}Cr-markierten Erythrozyten) verzerrt. Das Ausmaß der Verzerrung konnte am Unterschied des Nullwertes vom 24-Stunden-Wert festgestellt und somit korrigiert werden. Die 24-Stundenprobe enthält nämlich nahezu kein ^{59}Fe, das sich zu dieser Zeit größtenteils im Knochenmark befindet.

2. Infolge eines vorübergehenden Apparatdefektes war die Messung der Spritzenaktivität des ^{51}Cr-Blutes ungenau. Das Blutvolumen wurde in diesen Fällen unter der Annahme einer 100 %igen Utilisation des ^{59}Fe aus den Eisendaten berechnet. Diese so berechneten Blutvolumina sind Maximalwerte, d.h. sie können 10-20 % geringer sein. Diese Fälle sind später entsprechend gekennzeichnet.

Die aus der absoluten Bromsulphaleinkonzentration der 45 Minutenprobe und dem Plasmavolumen gewonnenen Retentionsraten des Bromsulphaleins werden wie folgt berechnet:

$$\text{Retention } \% = \frac{\text{Plasmavolumen ml x Bromsulphaleinkonz. mg\% x 100}}{\text{injizierte Bromsulphaleinmenge mg}}$$

III. Krankengut

Die eigenen experimentellen Untersuchungen erfaßten 23 Patienten. Es handelte sich um die Patienten Nr. 7-13, 15-18, 20-24 und 26-32. Klinische Einzelheiten können der Tabelle 2 entnommen werden. Außerdem wurden die von STROHMEYER, KUNI und SCHAUMLÖFFEL untersuchten Patienten mit in die Auswertung übernommen (STROHMEYER, 1965).

Es wurden zur Untersuchung gezielt Patienten ausgesucht, die keine Anämie und kein Dekompensationszeichen wie Ikterus oder Aszites aufwiesen. Gegebenenfalls wurden solche Patienten bei den statistischen Korrelationen nicht berücksichtigt.

Die Diagnosestellung erfolgte durch die klinischen Untersuchungen, gestützt durch Biopsie und Laparoskopie.

In der statistischen Auswertung wurde außerdem zwischen Lebererkrankungen mit und ohne schwerwiegende Begleiterkrankung unterschieden. Diese Patienten sind in der folgenden Tabelle (Tab. 1) mit Angabe der Begleiterkrankung aufgeführt.

Tab. 1: Liste der Patienten mit Begleiterkrankungen

Patient Nr.	Diagnose	Begleiterkrankung
21	Leberzirrhose	Glomerulonephritis
22	Leberzirrhose	Gallengangsfistel
23	Leberzirrhose	Zustand nach Oesophagusvaricenblutung
24	Leberzirrhose	Portocavale Anastomose
25	Leberzirrhose	Porphyria cutanae tarda
26	Leberzirrhose	alte Tbc, Zustand nach Billroth II, BSG-Erhöhung

Patient-Nr.	Diagnose	Begleiterkrankung
27	Haemochromatose	multiple Abszesse
28	Chron.Hepatitis	Pseudopolyglobulie
29	Chron.Hepatitis	Intestinalblutung
30	Zustand nach Pankreatektomie	

Die Patienten Nr. 31 und 32 konnten zu der statistischen Auswertung nicht herangezogen werden, weil der Bromsulphalein-Test nicht gemacht worden war.

IV. Statistische Auswertung

Nach Aussonderung der in Tab. 1 aufgeführten Patienten wurden Regressionen zwischen dem Bromsulphaleintest und den jeweiligen erythrokinetischen Daten sowie zwischen dem Erythrozyteneisenumsatz und dem Haemoglobingehalt, dem Na/K-Quotienten im Serum und dem Plasmavolumen und umgekehrt gebildet.

Die Rechnung erfolgte mit dem Rechenprogramm der Korrelationen von Herrn Dipl. Phys. Habermehl mit der elektronischen Rechenmaschine Z 22 des Rechenzentrums der Universität. Mit Hilfe dieses Programms wird C_b und C_r ermittelt, da aber die Fallzahl unter 60 lag, muß mit der t-Verteilung nach STUDENT gearbeitet werden. Für alle Fälle, bei denen C_r fraglich positiv oder positiv war, wurde das t_r berechnet, für alle übrigen wurde C_r übernommen.

V. Ergebnisse

A. Abschwächungsfaktoren

Aus jeweils zwei Dosisverdünnungsreihen für ^{51}Cr und ^{59}Fe mit Vollblut (Blutkonserve) berechneten wir zwei Abschwächungsfaktoren für ^{51}Cr und zwei für ^{59}Fe, aus denen wir das arithmetische Mittel bildeten. Die Verdünnung betrug 1/2500 und entsprach damit etwa den Versuchsbedingungen. Ebenso lagen die Aktivitäten im Bereich der Dosen, die dem Patienten injiziert wurden. Die von uns errechneten Abschwächungsfaktoren waren für ^{59}Fe

$$F_{Fe} = 130,3$$

und für ^{51}Cr

$$F_{Cr} = 278,4$$

B. Klinische Ergebnisse

Die folgende Tabelle (Tab. 2) gibt einen Überblick über die klinischen und erythrokinetischen Daten der untersuchten Patienten. Dabei sind die Blutvolumen, die aus den Eisendaten errechnet wurden, mit " gekennzeichnet.

Lagen mehrere Bromsulphaleintestergebnisse vor, so wurde das Ergebnis des Testes, der während unserer Untersuchung bzw. davor oder danach durchgeführt wurde, gewählt.

(Verwendete Abkürzungen siehe besondere Seite)

Abkürzungen:

Bili.	Gesamtkonzentration des Bilirubins im Serum
BST	Bromsulphaleintest
BV	Blutvolumen
^{51}Cr	Chrom-Isotop mit der Massenzahl 51
^{51}Cr-Ery-Vita T 1/2	Halbwertszeit der ^{51}Cr-markierten Erythrozyten
E	Anzahl der Erythrozyten /mm^3 Blut.
EBK	Gesamte eisenbindende Kapazität des Plasmas.
EEU	Erythrozyteneisenumsatz
EU	Erythrozytenumsatz
EV	Erythrozytenvolumen (gesamtes)
^{59}Fe	Eisen-Isotop mit der Massenzahl 59
GE	Gesamteiweißkonzentration im Serum
GEZ	Gesamtzahl der Erythrozyten
Hb	Hämoglobingehalt des Blutes
Hb_E	Hämoglobingehalt des Einzelerythrozyten
Hb_K	Hämoglobinkonzentration der Einzelerythrozyten
Htk	Hämatokrit
K	Kalium
KG	Körpergewicht
KL	Körperlänge
Kreat.	Kreatininkonzentration des Serums
LEP	Labiler - Eisen - Pool
Na	Natrium
PV	Plasmavolumen
Retic.	Reticulozytenzahl
r_4	Ratenkonstante $\frac{EEU}{V_B}$
SeFe	Serumeisen
t_E	mittlere Reifungszeit der Erythrozyten
V_B	Eisen in den Erythroblasten
V_E	durchschnittliches Volumen des einzelnen Erythrozyten
+	Patienten mit Begleiterkrankungen siehe Tab. 1.

Tabelle 2: Übersicht über die klinischen und erythrokinetischen Daten der untersuchten Patienten.

Pat. Nr.	Diagnose	Einheit	Alter Jahre	KG kg	KL cm	Ge-schl.	Hb g%	Ery Mill./mm³	Htk %	Hb_E pg	V_E µ³
		Normwert					15,7	5,1	43,3	29	85
		Schwank-Br.					14,4-17,0	4,3-5,9	36,5-50,3	27,4-35,0	78-94
1	Leberzirrhose		63	60,2	167	m	14,7	3,6	37	40	101
2	Leberzirrhose		36	78,8	171	m	15,1	4,4	49	34	110
3	Leberzirrhose		38	68,3	175	m	15,2	4,1	44	37	107
4	Leberzirrhose		44	76,9	170	m	16,8	4,7	48	36	101
5	Leberzirrhose		51	66,5	170	m	15,9	4,6	45	35	98
6	Leberzirrhose		46	67,8	180	m	15,1	4,0	46	38	116
7	Leberzirrhose		45	77,0	168	m	15,5	3,9	45	40	115
8	Leberzirrhose		52	70,0	176	m	16,4	4,6	44	38	96
9	Leberzirrhose		55	60,2	161	w	17,8	4,6	44	36	96
10	Chr. Hepatitis		47	80,1	178	m	15,5	5,2	48	30	93
11	Chron. Hepatitis		49	73,1	162	w	16,2	4,6	38	31	84
12	Chron. Hepatitis		48	70,5	156	w	15,0	4,1	39	35	95
13	Chron. Hepatitis		61	59,7	160	w	16,2	4,5	43	37	95
14	Hämochromatose		67	66,1	172	m	15,7	4,4	42	36	94
15	Hämochromatose		41	74,6	172	m	14,4	3,9	45	37	115
16	Hämochromatose		52	62,9	170	m	15,9	4,3	44	36	102
17	Hämochromatose		57	63,6	172	m	15,5	3,9	47	39	120
18	Leberzirrh., V.D. Hämochromatose		46	60,5	169	m	14,8	4,6	37	32	80
19	Fettleber, Hämosid.		35	78,3	173	m	16,0	5,2	46	31	89
20	Cholostat. Hepatitis		71	64,0	168	w	15,5	6,0	47	32	78
21	Leberzirrhose, +		56	59,0	166	m	6,9	2,3	19	35	79
22	Leberzirrhose, +		56	54,1	177	m	12,9	3,5	39	37	112
23	Leberzirrhose, +		56	74,7	176	m	12,3	4,7	35	28	75
24	Leberzirrhose, +		59	65,6	169	m	10,8	2,9	36	37	124
25	Leberzirrhose, +		46	58,0	168	m	15,9	4,7	34	34	73
26	Leberzirrhose, +		62	50,0	159	m	15,5	4,8	46	30	96
27	Hämochromatose, +		59	55,5		m	14,8	3,7	53	37	143
28	Chron. Hepatitis, +		55	79,5	182	m	18,2	4,7	58	39	123
29	Chron. Hepatitis, +		55	50,4	153	w	16,1	4,4	42	36	95
30	Zust.n.Pankreatekt., +		61	79,7		w	14,5	4,2	44	36	105
31	Dekomp, Leberzirrh.		60	52,9	158	m	15,5	4,1			
32	Chron. Hepatitis		71	47,1		m	15,2	4,0			

Pat. Nr.	Hb % K	Retic. ‰	Kreat. mg%	Na mv/l	K mv/l	Bili. mg%	GE g%	γ-Glob. %	Se µg%	Fe µg%	EBK µg%	BST %
	35,5	10	≤1,2	144	4,8	≤1,1	7,3	18	120		310	≤5
	31,3- 39,6	5 - 15		135- 152	4,1- 5,4		6,5- 8,0	16- 20	90- 150		250- 380	
1	40	16	1,1	137	5,8	0,8	7,2	41	178	298		10
2	31		0,7	138	4,0	0,6	7,9	33,5	112			9
3	34	8	1,0	135	3,5	0,9	7,6	24	124	356		13
4	35		0,8	135	4,1	0,8	8,0	27,5	218	321		6
5	35		0,9	143	4,4	1,0	7,8	19	134	405		11
6	33		0,8	141	4,0	1,0	6,8	28	175			41
7	34	5	0,8	138	3,4	1,5	6,7	34,5	205	224		34
8	37	6	0,9	139	3,8	0,9	8,8	36	192	284		24
9	40	6	0,8	141	4,6	0,6	7,3	23	175	334		12
10	32	9	1,0	140	3,8	1,3	8,2	18,5	143	330		1
11	43	14	0,7	134	4,3	0,9	6,6	23	204			11,3
12	38	25	0,9	135	3,5	0,7	7,2	24,5	123	410		10
13	38		0,9	137	4,1	0,8	7,8	39	181	295		19
14	38	8	0,7	137	4,4	1,2	9,1	26	179	202		18
15	32	6	0,8	144	4,1	0,7	6,5	17,5	214	276		5
16	36	4	1,1			0,4	7,5	19	206	207		1
17	33	16	0,8	141	4,2	0,9	7,3	20	201	230		3
18	40	15	0,8	135	4,8	0,7	7,3	18	175	239		5
19	34	2	1,0	143	4,3	0,8	7,2	37,5	262	315		3
20	33	7	1,4	135	4,8	1,5	7,7	18,5	210	230		7
21	31	10	2,9			0,5	6,7	27	215	234		20
22	33	16	1,1			1,3	7,3	22	69	300		3
23	35	11	0,7			1,2	8,3	27	142			11
24	30	6				0,9			109	243		45
25	48	16	1,1			2,6	6,2	38	268	324		32
26	34	8	1,4			0,5	8,3	34	137	223		26
27	28	15				0,6	8,8	28	206	220		6
28	31	13	1,0			0,9	7,1	15,5	212	318		31
29	38	4	0,6			1,5	8,2	26	137	344		29
30	33	9	0,8			0,5	7,8		94	288		31
31			1,8			4,1	7,9	44,5	153	244		
32		10				7,5	6,6	21	123	284		

Pat. Nr.	BV ml/kg	EV ml/kg	PV ml/kg	^{51}Cr-Vita d	EEU µg/kg	LEP µg/kg	t_E d	r_A 1/d	V_B µg/kg	GEZ Mill./kg	EU Mill./kg x d
	64	18	36	34	310	900	1,25	1,0	300	300	2900
	56-	24-	31-	28-	265-	760-1-		0,85-	255-	255-	2500-
	72	32	41	40	355	1040	1,5	1,15	345	345	3300
1	78,4	28,9	49,5	20	424	1402	2,4	0,9	428	282	4356
2	59,6	28,9	30,7	15,5	610	1349	1,4	1,13	539	262	5255
3	70,1	30,9	39,2	20,0	559	680	2,2	1,0	526	322	4976
4	52,7	25,3	27,4	23	404	1290	2,1	0,83	487	248	3325
5	80,0	36,0	44,0	23	580	2198	2,0	1,13	513	360	4832
6	82,9	38,1	44,8	19,5	674	1614	2,5	1,05	642	332	5237
7	76,7	34,5	42,2	23,6	522	1180	1,9	0,8	661	337	4411
8	73,9	32,3	40,6	27	509	1194	1,6	0,78	635	340	3885
9	71,4	31,4	40,0	28,5	468	1615	1,3	1,05	402	328	3570
10	68,4"	32,8	35,6	41,3	271	768	2,0	0,8	340	356	2658
11	56,1	21,3	34,8	16,3	680	1374	2,4	0,82	830	259	4888
12	51,0	21,7	29,3	21,6	373	1460	1,6	0,76	316	209	2987
13	77,8	33,0	44,8	37	366	1316	1,9	0,82	447	350	2920
14	85,0	35,8	49,2	20	700	1686	1,7	1,07	654	365	8195
15	66,1	29,8	36,3	26	371	1235	1,5	1,17	316	258	4977
16	67,6	29,7	37,9	36,5	310	1398	2,5	0,66	517	223	1883
17	70,2	32,9	37,3	22,7	499	1916	1,9	0,73	684	274	3725
18	60,5	22,6	38,3	19	495	2203	2,5	0,66	750	278	4518
19	65,6	30,2	35,4	19	359	1394	1,6	0,83	363	341	5529
20	50,5	23,7	26,8	31,1	268	836	1,4	0,92	291	303	3006
21	76,1	14,5	61,6	23,5	235	773	2,1	0,76	309		
22	57,8	23,1	34,7	24	316	875	1,5	0,82	385		
23	80,0	28,3	51,7	42	246	1110	2,0	0,83	295		
24	70,8	25,5	45,3	16	486	1406	0,9	1,22	398		
25	93,6	31,8	61,8	16	977	1505	2,3	0,9	987		
26	59,8"	27,5	32,3	21,5	474	790	1,6	1,01	469		
27	92,0"	49,0	43,0	25,7	784	2290	1,6	0,73	1045		
28	58,0	33,7	24,3	40	275	912	1,8	0,91	302		
29	61,7	25,9	35,8	23,1	451	1910	1,5	0,84	541		
30	59,6	26,4	33,2	38,5	243	948	2,5	0,74	338		
31	65,3	17,3	48,0	18	665	1558	1,5		568		
32	87,1	39,2	47,9	13	1072	4860	1,5		1218		

Pat. Nr.	Histologie: 1=Fett in den Leberzellen 2=Haemosid. i.d.Leberzell. 3=Haemosid. i.d.Sternzell. ()=beginnende Einlagerung Ø=keine Ablagerung	Besond.Therapie	Desferaltest Fe i.Urin vor	nach	Ascites
1	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
2	(1)	Ø	Ø	Ø	Ø
3	(1)	Ø	Ø	Ø	Ø
4	(1) (2) 3	Ø	Ø	Ø	Ø
5	(1)	Ø	Ø	Ø	Ø
6	(1)	Ø	Ø	Ø	Ø
7	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
8	Diagn.laparoskop. gest.	Decortin H 60mg/d	Ø	Ø	Ø
9	(1)	Ø	Ø	Ø	Ø
10	(1)	Ø	Ø	Ø	Ø
11	(1)	Ø	Ø	Ø	Ø
12	(1)	Ø	Ø	Ø	Ø
13	Ø	Decortin H 50mg/d	Ø	Ø	Ø
14	2 3	Ø	0,05	3,25	Ø
15		Ø	Ø	Ø	Ø
16	(1) 2 3	Ø	0,5	5,2	Ø
17	2 3	Ø	0,36	4,2	Ø
18		Ø	Ø	Ø	Ø
19	1 2 3	Ø	Ø	Ø	Ø
20	(1)	Ø	Ø	Ø	Ø
21	(1) 2 3	Phenacetin	Ø	Ø	Ø
22	(1) (2)(3)	Ø	Ø	Ø	Ø
23	(1)	Leukomycin	Ø	Ø	Ø
24	(1)	Ø	Ø	0	Ø
25	Diagn.laparoskop. gest.	Ø	Ø	Ø	Ø
26	3	Ø	Ø	Ø	Ø
27	2 3	Ø	0,06	3,64	+
28		Ø	0,05	0,71	Ø
29	(1)	Ø	Ø	Ø	Ø
30		Ø	Ø	Ø	+
31		Decortin H 20mg/d	Ø	Ø	Ø
32		Ø	Ø	Ø	Ø

Tab. 3: Überblick über die Bromsulphaleintestergebnisse des Labors im Vergleich zu den Werten, die über das Plasmavolumen und die absolute Bromsulphaleinkonzentration gewonnen wurden.

Pat. Nr.	BST alt %	BS-Konzentrat mg%	BST neu %	Diff. bezog. auf BST alt %
7	34	2,9	23,8	-30,0
7	28	3,6	29,6	+ 5,72
8	15	1,1	8,95	-40,3
8	24	1,2	9,76	-59,7
8	18	1,2	9,76	-34,7
9	12	1,3	10,4	- 8,8
10	1	0,1	0,71	-29,0
12	10	0,6	3,52	-64,8
13	19	1,6	14,35	-24,5
15	5	0,4	2,91	-41,8
17	3	0,2	1,49	-50,3
18	5	0,3	2,32	-53,6
20	7	0,1	3,22	-54,0
21	20	1,2	14,78	-26,1
22	3	0,2	1,39	-53,7
23	35	2,0	20,7	-40,8
23	11	1,2	12,45	+13,2
24	45	2,9	26,3	-41,6
26	26	1,9	12,9	-50,4
27	5	0,4	3,42	-31,6
27	6	0,4	3,42	-51,6
28	31	2,7	13,22	-57,6
29	29	2,7	19,3	-33,4
30	14	1,0	6,64	-52,6
30	31	1,3	8,63	-72,1

Abbildungen Korrelationen

Die durchgezogene Linie ist auf Abbildung 1-20 die Regressionsgerade y auf x; die unterbrochene Linie die Regressionsgerade x auf y. Die großen Punkte sind die Leberkranken, die mit in die statistischen Berechnungen übernommen wurden (Patient.Nr.1-20). Die kleinen Punkte bezeichnen die Pat. Nr. 21-30.

Abb. 1: Korrelation zwischen BST und BV

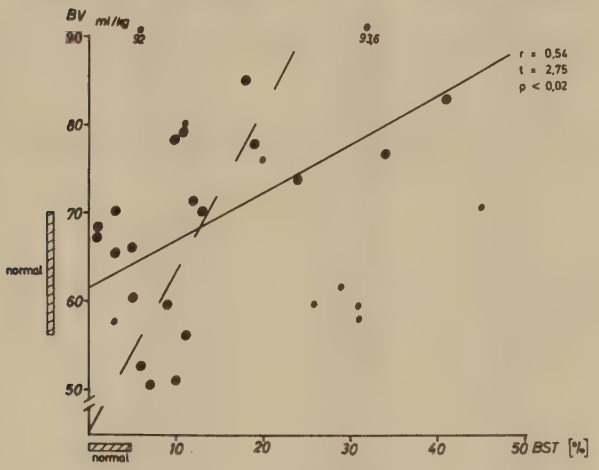


Abb. 2: Korrelation zwischen BST und EEU

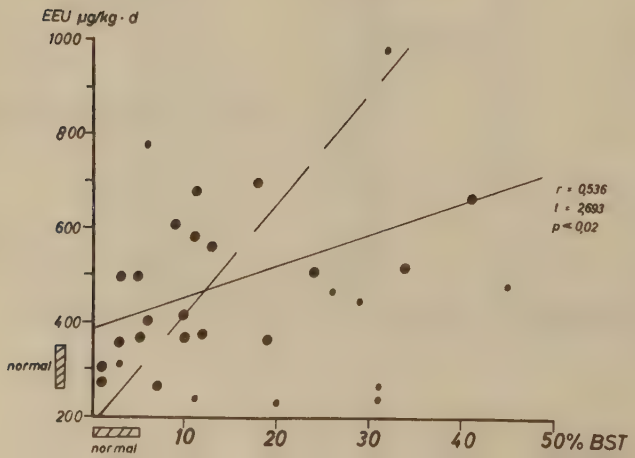


Abb. 3: Korrelation zwischen BST und EV

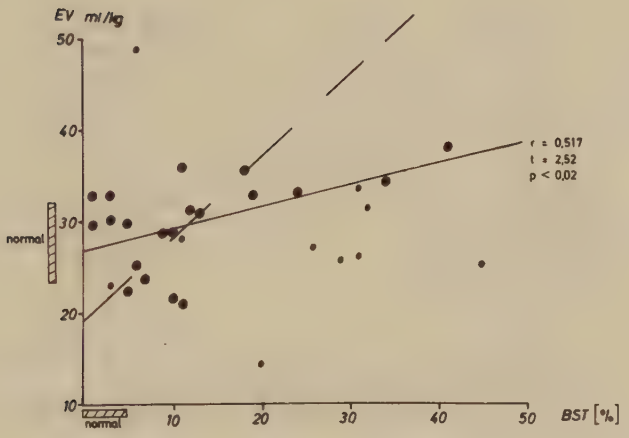


Abb. 4: Korrelation zwischen BST und Hb_E

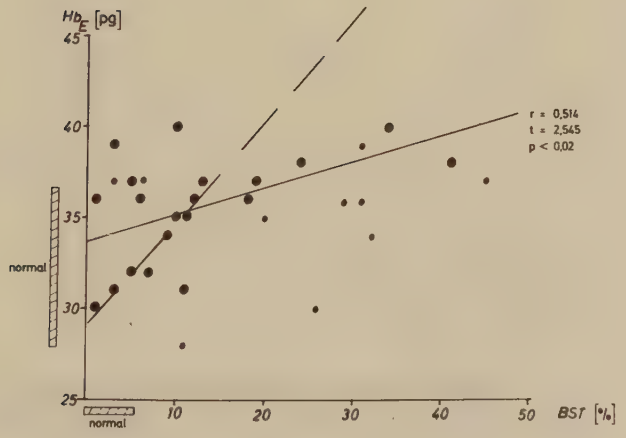


Abb. 5: Korrelation zwischen BST und GEZ

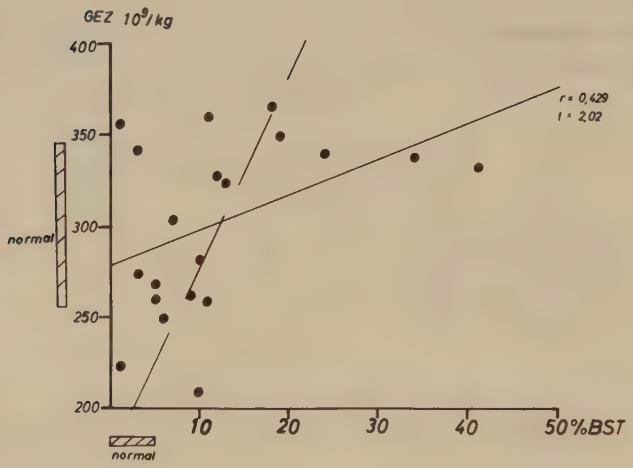


Abb. 6: Korrelation zwischen BST und PV

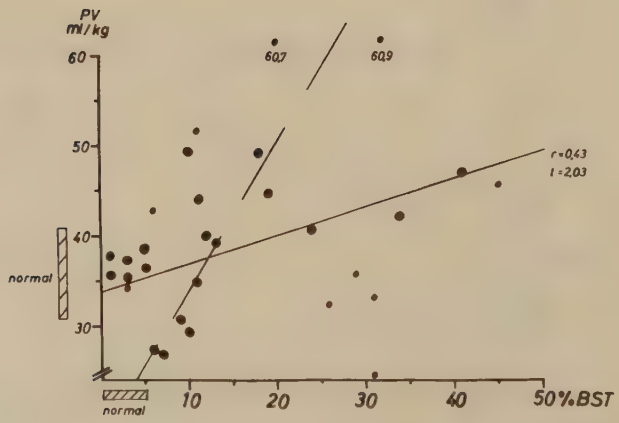


Abb. 7: Korrelation zwischen BST und V_B

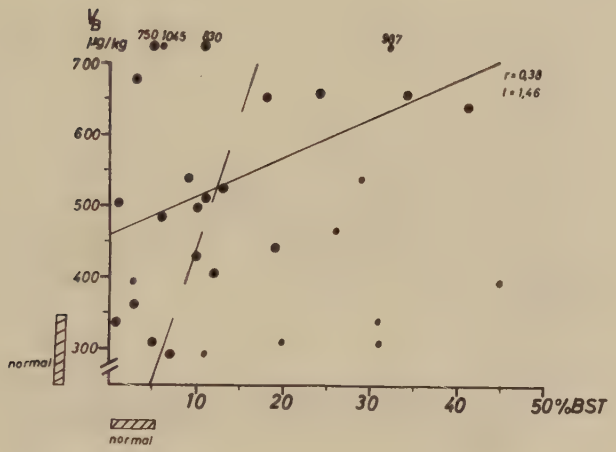


Abb. 8: Korrelation zwischen BST und Ery

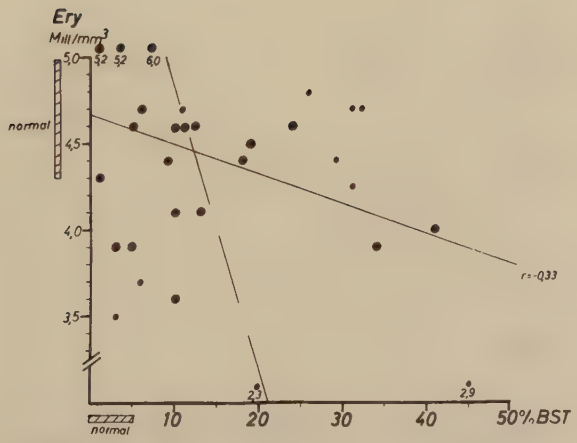


Abb. 9: Korrelation zwischen BST und V_E

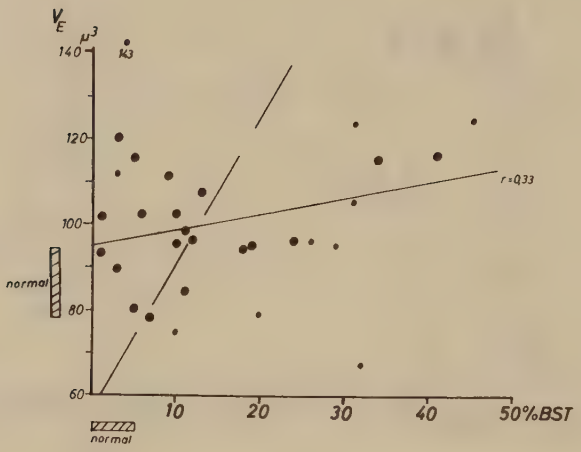


Abb. 10: Korrelation zwischen BST und EU

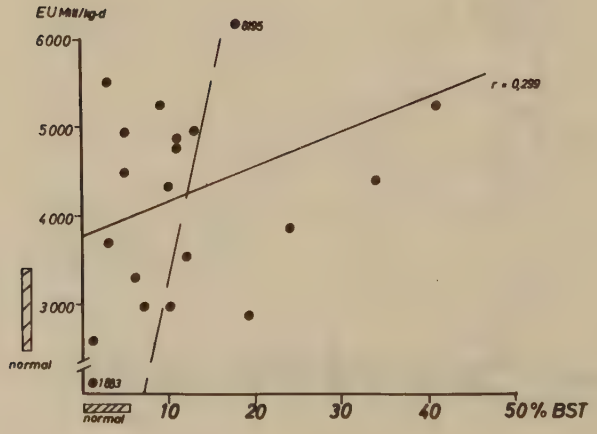


Abb. 11: Korrelation zwischen BST und r_4

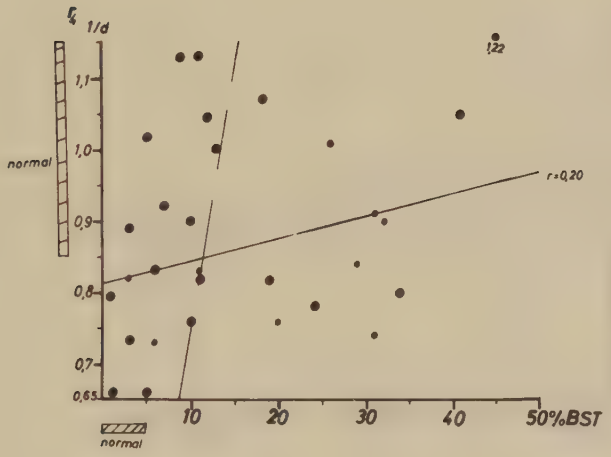


Abb. 12: Korrelation zwischen BST und ^{51}Cr - Ery - Vita

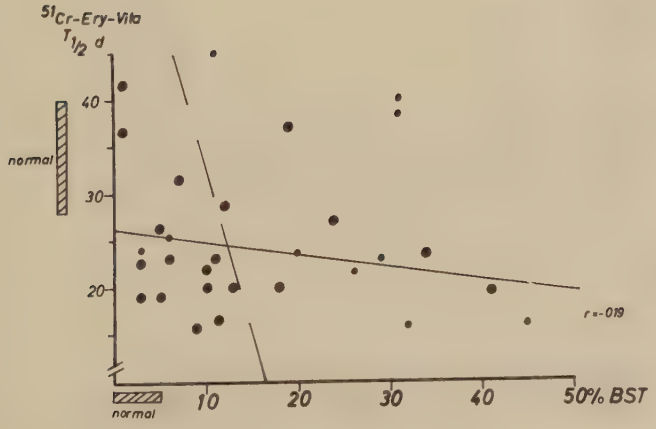


Abb. 13: Korrelation zwischen BST und Se Fe

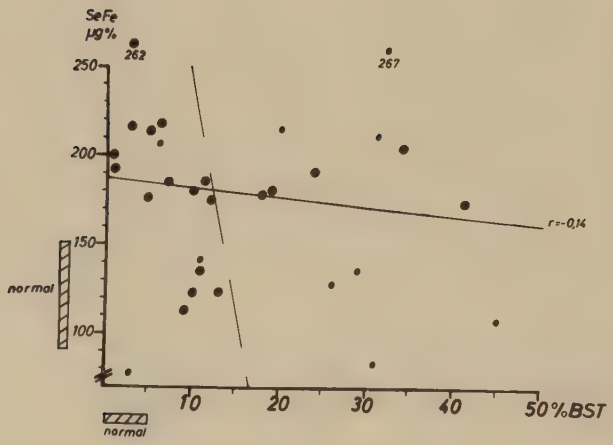


Abb. 14: Korrelation zwischen BST und t_E

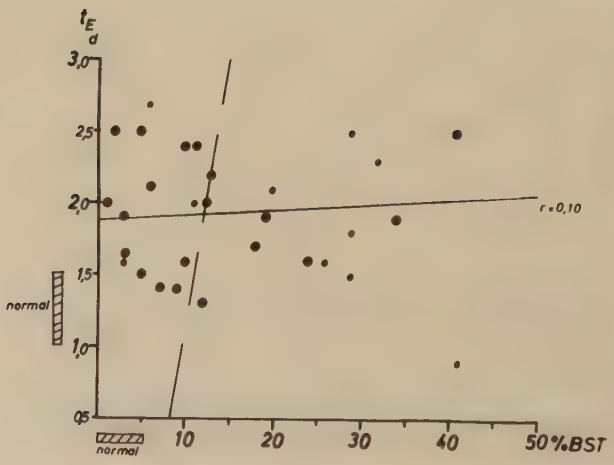


Abb. 15: Korrelation zwischen BST und Hb_K

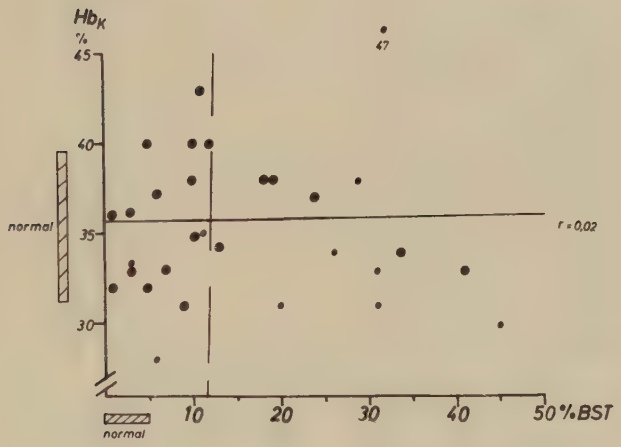


Abb. 16: Korrelation zwischen BST und Hb

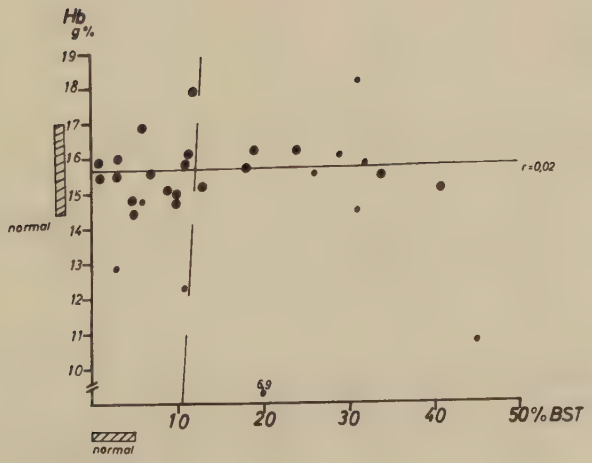


Abb. 17: Korrelation zwischen BST und Htk

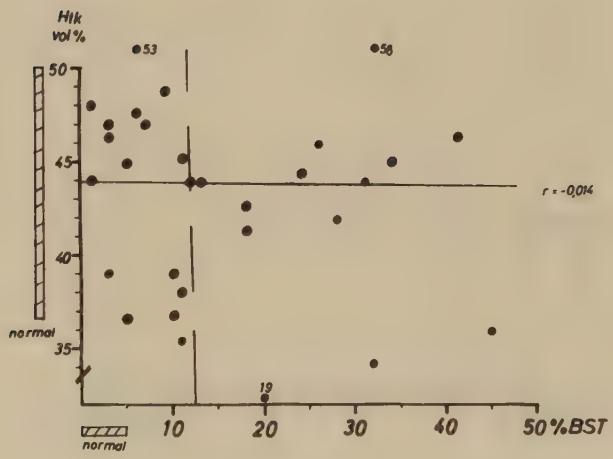


Abb. 18: Korrelation zwischen BST und LEP

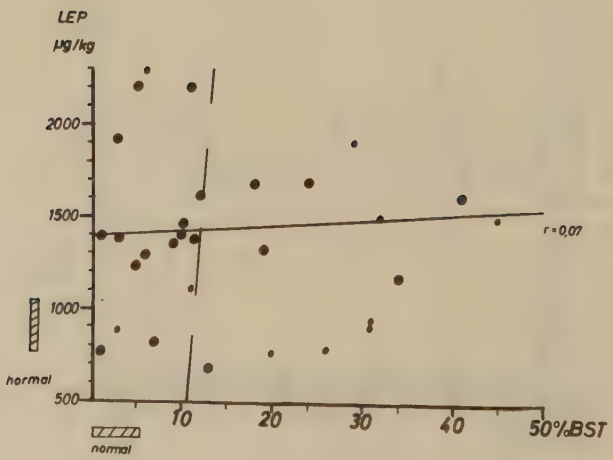


Abb. 19: Korrelation zwischen Hb und EEU

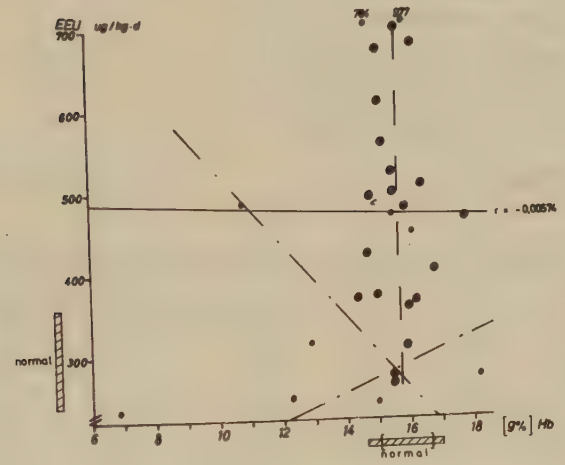
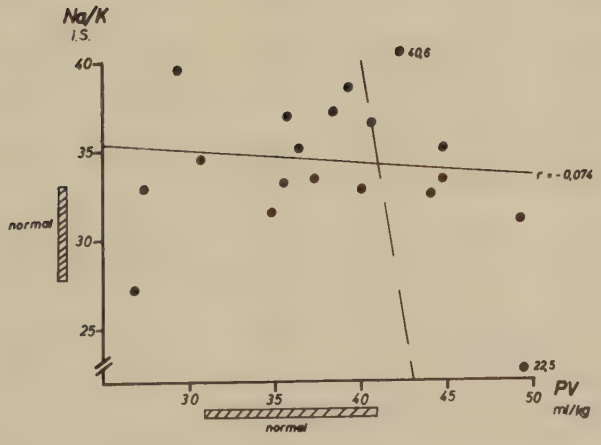


Abb. 20: Korrelation zwischen PV und Na/K



Tab. 4: Determinanten der berechneten Korrelationsgeraden

b = Steigung = Regressionskoeffizient
a = Y-Achsenabschnitt
r = Korrelationskoeffizient
c_b = Signifikanzgrad von b
c_r = Signifikanzgrad von r
t_r = Signifikanzgrad von r

Korrelation zwischen:

(x) und (y)	b	a	r	C_b	t_r	C_r
BST und BV	0,54	61,6	0,54	3,4	2,75	3,4
BV und BST	0,55	-25,3				
BST und EV	0,24	27,0	0,52	2,5	2,52	3,1
EV und BST	1,1	-21,2				
BST und EEV	6,75	390,1	0,54	2,3	2,69	3,3
EEV und BST	0,043	- 8,1				
BST und Hb_E	0,145	33,7	0,51	2,36	2,55	3,1
Hb_E und BST	1,8	-52,3				
BST und PV	0,31	33,8	0,43	2,19	2,03	2,31
PV und BST	0,61	-10,7				
BST und V_B	5,34	461,3	0,38	1,64	1,46	1,94
V_B und BST	0,027	- 1,92				
BST und r_4	0,003	0,81	0,20	0,86	0,869	0,92
r_4 und BST	13,66	- 0,095				
BST und t_E	0,004	1,87	0,10	0,43	0,436	0,45
t_E und BST	2,7	6,97				
BST und LEP	2,75	1397,0	0,07	0,30	0,305	0,31
LEP und BST	0,002	9,52				
BST und ^{51}Cr-Vita	-0,128	26,08	-0,19	-0,76		-0,87
^{51}Cr-Vita und BST	-0,28	19,14				

Fortsetzung der Tabelle 4:

Korrelation zwischen:

(x) und (y)	b	a	r	C_b	t_r	C_r
BST und SE	- 0,48	187,1	- 0,14	-0,58		-0,62
SE und BST	- 0,04	19,51				
BST und E	- 0,02	4,67	- 0,33	-1,37		-1,59
E und BST	- 6,24	40,0				
BST und V_E	0,37	94,7	0,33	1,675		1,623
V_E und BST	0,295	- 17,2				
BST und Hb	0,0015	15,6	0,02	0,08		0,085
Hb und BST	0,26	8,0				
BSG und Hb_K	0,006	35,7	0,02	0,08		0,08
Hb_K und BST	0,06	9,97				
BSG und HtK	- 0,005	43,9	0,014	0,06		0,06
HtK und BST	- 0,043	14,0				
BST und GEZ	1941,6	$2,10^5$	0,43	1,82	2,02	2,29
GEZ und BST	0,000095	170,5				
BST und EU	38,75	3768,4	0,299	1,27		1,43
EU und BST	0,0023	-1006,5				
BST und Na/K	- 0,027	35,05	0,074	0,27		0,32
Na/K und BST	- 0,203	23,9				
Hb und EEV	- 0,95	486,9	- 0,006	0,024		0,025
EEV und Hb	- $3,5.10^{-5}$	15,66				

Statistisch signifikant sind die Korrelationen zwischen BV, EV, EEU, Hb_E und dem BST und umgekehrt.

Abb. 21: Vergleich der relativen Retentionswerte von Bromsulphalein (Abszisse) mit den absoluten (Ordinate).

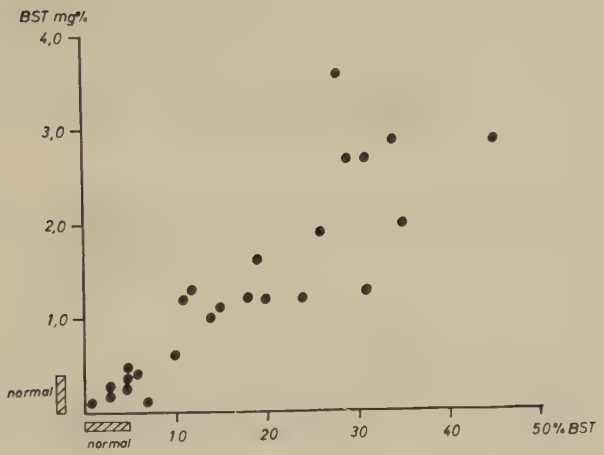


Abb. 22: Vergleich der vom Labor ermittelten relativen Retentionswerte für Bromsulphalein mit den von uns aus den absoluten Werten mit Hilfe des Plasmavolumens neu berechneten Werte.

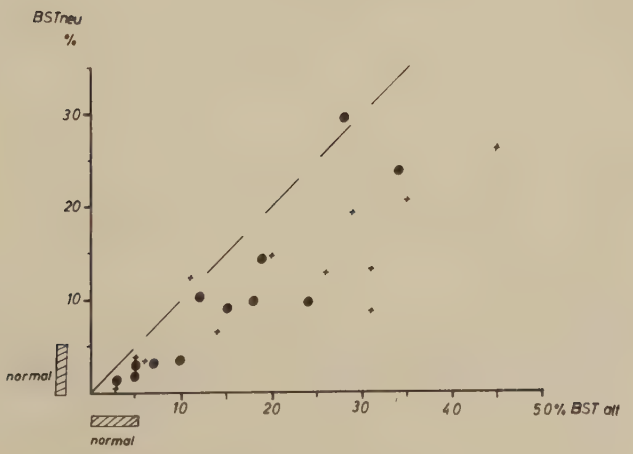


Abb. 23: Messung der ^{51}Cr-Aktivität über Milz, Leber, Herz und Sacrum bei Patient Nr. 21.

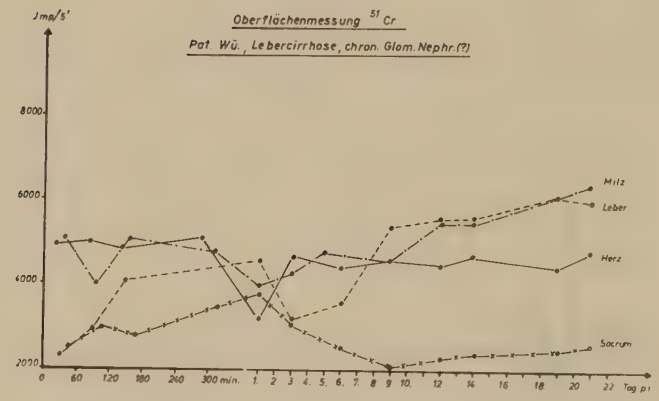
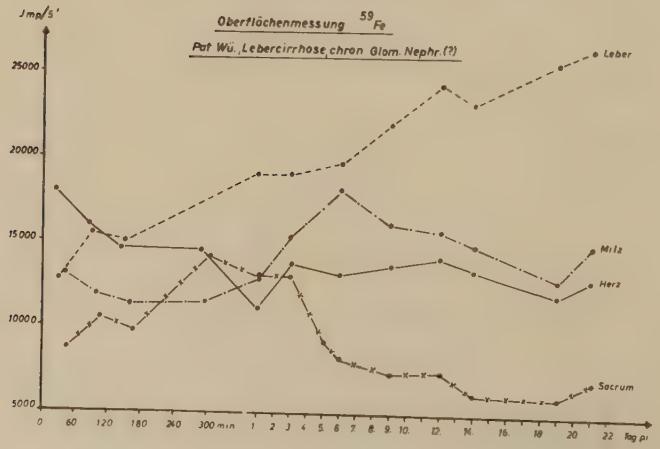


Abb. 24: Messung der ^{59}Fe-Aktivität über Milz, Leber, Herz und Sacrum bei Patient Nr. 21.



Bei einigen Patienten mit niedriger freier Eisenbindungskapazität des Plasmas wurde ein großer Teil des injizierten Eisens von den Eisenspeichern der Leber bei der ersten Zirkulation abgefangen.
In Tab. 5 sind einige wichtige Parameter des Eisenstoffwechsels dieser Patienten aufgeführt.

Tab. 5: Besonderheiten des Eisenstoffwechsels bei Patienten mit niedriger freier Eisenbindungskapazität

Pat. Nr.	SeFe	EBK gesamt	EBK freie	Eisen in die Leber	Util. des Rest-eisens	Histologie
16	206	207	1	74 %	100 %	Hämosiderose
17	201	230	29	80,5 %	140 %	Hämosiderose
20	210	230	20	67,2 %	100 %	kein Fe in Leberzellen
21	215	234	19	37 %	56,1 %	Hämosiderose

Eine weitere Tabelle (Tab. 6) zeigt die Mittelwerte der klinischen und der erythrokinetischen Daten. Dabei werden für die zu den statistischen Berechnungen verwandten Leberkranken (Nr. 1 - 20) gesondert Mittelwerte gebildet. Außerdem erfolgte die Angabe von Extremwerten, weil bei den zum Teil erheblichen pathologischen Abweichungen eine Angabe des mittleren statistischen Fehlers wenig sinnvoll gewesen wäre.

Tab. 6: Mittelwerte der klinischen und erythrokinetischen Daten

	Alter		Körpergewicht		Körperlänge		Hb	
Einheit	Jahre		kg		cm		g %	
Pat. Nr.	Mittelwert	Extremwerte	Mittelwert	Extremwerte	Mittelwert	Extremwerte	Mittelwert	Extremwerte
1 - 20	50,2	35 - 71	68,9	59,7-80,1	169	165-180	15,7	14,4-17
1 - 32	52,9	35 - 71	61,3	54,1-80,1	169	153-180	15,1	6,9-18

	Ery		Ht_K		Hb_E		V_E	
Einheit	Mill/mm^3		%		pg		μ^3	
Pat. Nr.	Mittelwert	Extremwerte	Mittelwert	Extremwerte	Mittelwert	Extremwerte	Mittelwert	Extremwerte
1 - 20	4,5	3,6-6,0	43,9	36,6-49,0	35,5	30-40	99,25	78-116
1 - 32	4,3	2,3-6,0	42,8	19,0-58,0	35,3	28-40	100,3	73-143

	Hb_K		Retikulozyt.		Kreatinin		Na	
Einheit	%		‰		mg %		m Val/l	
Pat. Nr.	Mittelwert	Extremwerte	Mittelwert	Extremwerte	Mittelwert	Extremwerte	Mittelwert	Extremwerte
1 - 20	35,8	31 - 43	9,8	2 - 16	0,88	0,7-1,1	138	134-144
1 - 32	35,2	28 - 48	10,2	2 - 16	1,04	0,6-2,9		

rtsetzung Tab. 6:

	K		Bilirubin		GE		SeFe	
nheit	m Val/l		mg %		g %		µg %	
t.	Mittel-wert	Extrem-werte	Mittel-wert	Extrem-werte	Mittel-wert	Extrem-werte	Mittel-wert	Extrem-werte
- 20	4,2	3,4-5,8	0,86	0,6-1,5	7,52	6,6-9,1	180,1	112-262
- 32			0,98	0,5-2,6	7,53	6,2-9,1	171,2	69-268

	EBK		BST		BV		EV	
nheit	µg %		%		ml/kg		ml/kg	
t.	Mittel-wert	Extrem-werte	Mittel-wert	Extrem-werte	Mittel-wert	Extrem-werte	Mittel-wert	Extrem-werte
- 20	291,5	202-410	12,16	1-41	68,2	50,5-85,0	30,0	21,3-38,7
- 32	283,0	202-410	15,91	1-45	69,6	50,5-93,6	29,5	17,3-49,0

	PV		^{51}Cr - Vita		EEV		LEP	
nheit	ml kg		Tage		µg/kg		µg/kg	
t.	Mittel-wert	Extrem-werte	Mittel-wert	Extrem-werte	Mittel-wert	Extrem-werte	Mittel-wert	Extrem-werte
- 20	38,2	26,8-49,5	24,5	15,5-41,3	472	268-700	1430	680-2203
- 32	40,1	24,3-61,8	24,7	13,0-42,0	490	235-1072	1480	680-4860

	t_E		r_4		V_B		GEZ	
nheit	Tage		$\frac{1,0}{d}$		µg/kg		Mill./kg	
t.	Mittel-wert	Extrem-werte	Mittel-wert	Extrem-werte	Mittel-wert	Extrem-werte	Mittel-wert	Extrem-werte
- 20	1,92	1,3-2,5	0,895	0,66-1,17	517	291-830	301,4	209,1-365,5
- 32	1,85	0,9-2,5	0,889	0,66-1,22	537	291-1218		

Fortsetzung von Tab. 6:

	Ery-Synth.	
Einheit	Mill./kg-d	
Pat. Nr.	Mittel-wert	Extrem-wert
1 - 20	4257	2658 - 5529

Wie bei den statistischen Berechnungen sind auch hier die Mittelwerte des Blutvolumens, des Erythrozytenvolumens, des Erythrozyteneisenumsatzes und des Haemoglobingehaltes der Erythrozyten erhöht. Ebenso ist das mittlere Plasmavolumen erhöht, liegt jedoch wie auch die Mittelwerte des Blutvolumens und des Erythrozytenvolumens im oberen Normbereich. Der Erythrozyteneisanumsatz ist über die Norm vergrößert, ebenso der labile Eisen-Pool, das Eisen in den Erythroblasten und die Erythrozytensynthese. Die Halbwertszeit der ^{51}Cr-markierten Erythrozyten ist geringgradig vermindert. Die Reifungszeit der Erythrozyten ist deutlich über die normale Zeit verlängert. r_4 liegt im unteren Normbereich.

VI. Diskussion

A. Klinisch - chemische Untersuchungen bei Leberkranken

Als quantitatives Maß für die Leberfunktion wählten wir den Bromsulphaleintest (KREUTZ, 1966; WHEELER, MELTZER und BRADLEY, 1960).

Es gibt eine große Anzahl klinisch-chemischer Untersuchungsmethoden (KREUTZ, 1966), die zur Diagnose von Leberkrankheiten herangezogen werden. Dieser Vielfalt der Methoden steht eine Vielfalt von Stoffwechselleistungen der Leber gegenüber. Bei diesen Methoden handelt es sich entweder um die Bestimmung von Metaboliten und Endprodukten oder um echte Funktionsproben. Da mit den verschiedenen Methoden verschiedene Stoffwechselleistungen der Leber erfaßt werden, sind sie untereinander nicht oder nur bedingt vergleichbar. Außerdem ist die Spezifität, das heißt, die Aussagekraft über die Leberfunktion bei den verschiedenen Proben unterschiedlich. Deshalb wurden immer mehrere Untersuchungen gleichzeitig durchgeführt.

Von den wichtigen klinisch-chemischen Untersuchungen bei Leberkrankheiten (KREUTZ, 1966; WHEELER, MELTZER und BRADLEY, 1960; WILLIAMS, 1965), die quantitative Aussagen über die Leberfunktion ermöglichen, hatten wir zur Auswahl:

Die Untersuchungen des Serumbilirubinspiegels, der Serumproteine (Takata, Elektrophorese), Serumenzyme und den Bromsulphaleintest.

Da es sich bei unseren Patienten um chronisch Leberkranke in der stationären Phase handelte, war die Höhe des Bilirubinspiegels im Serum meist normal bis subnormal und deswegen für uns als quantitatives Maß der Leberfunktion nicht geeignet. Eine stärkere Bilirubinerhöhung wurde von uns

als Ausdruck einer Dekompensation der Leberzirrhose gewertet und führte damit zur Elimination dieser Patienten aus den statistischen Korrelationsberechnungen.
Die Takata-Reaktion und die Elektrophorese der Serumproteine sind nicht genügend leberspezifisch, weil sie auch bei vielen extrahepatischen Krankheiten pathologisch ausfallen. Mit den Serumenzymaktivitäten (Transaminasen) verhält es sich ähnlich, wie mit dem Serumbilirubin. Hier sind die Werte während der stationären Phase der chronischen Leberkrankheit nur leicht pathologisch. Der Bromsulphaleintest stellt zur Zeit die beste quantitative Leberfunktionsprobe dar, weil er auch beim anikterischen Leberkranken eine Aussage über die Aufnahmefähigkeit, Konjugations- und Exkretionsfähigkeit der Leber geben kann. Allerdings ist er nicht bei erhöhtem Serumbilirubin durchführbar. Bei Patienten mit Fettlebern ist die Exkretion vergrößert, so daß falsche pathologische Werte resultieren. Diese Fehlermöglichkeiten schlossen wir durch Bestimmung des Serumbilirubins und Leberbiopsie und/oder Laparoskopie aus.

Beim Vergleich der vom Labor photometrisch gefundenen Werte der Bromsulphaleinretention mit unseren aus dem Plasmavolumen an Hand der absoluten Konzentrationen der 45-Minuten-Probe errechneten Werte stellten wir zum Teil erhebliche Abweichungen fest, die jedoch nicht systematischer Natur sind, wie die Abb. 22 zeigt.

Außerdem wurden die absoluten Retentionswerte mit den relativen, bezogen auf den 3-Minuten-Wert, in dem Diagramm (Abb. 21) miteinander verglichen, was verdeutlicht, daß diese ebenfalls nicht systematisch voneinander differieren.

Aus diesen Gründen und wegen der besseren Vergleichbarkeit behielten wir die relativen Retentionswerte für Bromsulphalein bei.

B. Ergebnisse durch Auswahl des Krankengutes

Die angeführten Laborwerte unserer Leberkranken zeigen deutlich die strenge Auswahl des Krankengutes. Patienten mit Anämien, d.h. mit Hb-Werten unter 12 g % wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Hämoglobingehalt (Hb_E) und das Volumen der Einzel-Erythrozyten (V_E) sind vergrößert. Die normalen Retikulozytenzahlen zeigen, daß die Erythrozytenproduktion kompensiert ist. Die normalen Mittelwerte für Bilirubin und Gesamteiweiß, sowie für Kreatinin, Natrium und Kalium im Serum machen deutlich, daß sich die untersuchten Leberkranken in einem kompensierten Stadium ihrer Erkrankung befanden. Auffallend sind die durchschnittlich hohen Serumeisenwerte.

C. Diskussion unserer Ergebnisse mit Ergebnissen aus der Literatur

Schon Ende des vorigen Jahrhunderts fand GRAM (1884) bei Untersuchungen der Erythrozytengröße bei Leberzirrhotikern eine deutliche Zunahme auf 8,5 - 8,9 μ (normal 7,8 μ). MALAMOS (1932) gab zusätzlich noch das Volumen der Einzelerythrozyten in einem Fall von Leberzirrhose und einem Fall von Hepatitis an. Die Erythrozytendurchmesser lagen bei 8,5 und 9,12 μ, das Volumen bei 98 und 109 μ^3 (normal 92,9 μ^3). WINTROBE und SHUMACKER (1932) fanden ebenfalls bei zwei Leberzirrhotikern erhöhte Durchmesser (8,32 μ und 7,98 μ) sowie ein erhöhtes Volumen der Erythrozyten (102 und 112 μ^3). BOCK fand bei verschiedenen Untersuchungen vergrößerte Erythrozytendurchmesser bei Leberkranken (7,65 - 8,59 μ) (BOCK, 1933; BOCK et al.1958). SCHALM (1937) zog die Erythrozytenvergrößerung bei Leberparenchymschaden zur Differentialdiagnose des Ikterus heran, wobei er Vergrößerungen des Durchmessers der Erythrozyten

über 8,8 µ als Grenzwert angab. Seiner Untersuchung lagen 16 Patienten mit ausgedehnter Beschädigung des Leberparenchyms zugrunde, worunter sich allerdings auch Patienten mit Leberkarzinom befanden. Die Schwankungsbreite in den von ihm beobachteten Fällen betrug 8,8 µ - 9,5 µ. Leider enthält seine Mitteilung keine Angaben über das Volumen der Einzelerythrozyten.
BINGHAM (1959, 1960, 1961) untersuchte 222 Leber- und Gallenwegskranke. Er fand vorwiegend (bei 59 % der Patienten) eine Vergrößerung des Durchmessers bei gleichbleibendem Volumen des Einzelerythrozyten, d.h. eine Makroplanie ohne Makrozytose. Ähnliche Ergebnisse (88 % Makroplanie ohne Makrozytose) fand WERRE (1968) bei 25 Patienten mit Leber- und Gallenwegskrankheiten.

Die unterschiedlichen Mittelwerte des Volumens der Einzelerythrozyten bei verschiedenen Untersuchern (JANDL, 1954; SHEEHY und BERMAN, 1960) kommen wahrscheinlich dadurch zustande, daß einige Patienten geblutet hatten, und dadurch, daß die Gruppen der verschiedenen Untersucher Patienten unterschiedlichen Schweregrades enthalten. Denn unsere Ergebnisse machen wahrscheinlich, daß das Volumen der Einzelerythrozyten mit abnehmender Leberfunktion, gemessen am Bromthaleintest, zunimmt. So betrug der Mittelwert des Volumens der Einzelerythrozyten bei SHEEHY und BERMAN 94,6 μ^3 (24 Patienten), bei JANDL 112 μ^3 (16 Patienten). Bei unseren eigenen Patienten fanden wir einen Wert von 99,3 μ^3 (20 Patienten).

Auch das Zustandekommen mikrozytärer Anämien bei chronisch Leberkranken ist durch Blutverluste zu erklären. WINTROBE (1936) sah bei 132 Patienten in 23 % keine Anämie, in 33 % Makrozytose, in 30 % Normozytose und in 14 % Mikrozytosen. Andere Autoren (KIMBER et al., 1965) sahen sowohl Makro- wie Mikrozytose bei Leberkranken, wobei die Mikrozytose ebenfalls blutungsbedingt sein dürfte. Daß wir keine

Mikrozytose sahen, liegt an der strengen Auslese des Krankengutes, wie oben erwähnt wurde. Unsere Untersuchungen zeigen wie die Arbeiten von JANDL (1960), daß es sich bei Leberkranken um eine Makrozytose der Erythrozyten handelt, die auch ohne Anämie vorkommt. Dieser letzte Befund wird auch in der Literatur beschrieben (KIMBER, DELLER, IBBOTSON und LANDER, 1965).

Eine Anämie wird von den meisten Autoren WINTROBE, 1936; SHEEHY und BERMAN, 1960; WEINREICH und PAETZEL, 1964; BEGEMANN, 1967; KIMBER, DELLER, IBBOTSON und LANDER,1965; NORCROSS, 1966) nur in einem Teil der Leberkranken gesehen und auf verschiedene Ursachen zurückgeführt. WEINREICH und PAETZEL sahen bei 9 von 30 Fällen eine Anämie, sowie Reticulozytenzahlen unter 10 ‰. Als Ursache nahmen sie eine Verdünnung des Blutes durch gestaute Pfortadern an. Als häufigste Ursache fanden KIMBER und Mitarbeiter: 1. die Blutung, 2. Knochenmarksunterfunktion ohne Vit. B_{12}-Mangel, 3. Folsäuremangel bei fehlernährten Patienten. BEGEMANN fand bei 20 Zirrhotikern als häufigste Anämieursache die Hämolyse (56 % der Fälle). BEGEMANN fand nur einmal eine Vitamin-B_{12}-Erniedrigung im Serum, weshalb diese sicher nicht als Ursache der makrozytären Anämie der chronisch Leberkranken anzunehmen ist. Von unserem Patientengut hatte ein Teil (ca. 1/3) eine Erniedrigung der Erythrozytenzahlen, jedoch nicht des Hämoglobinspiegels, der übereinkunftsgemäß als Kriterium zur Definition einer Anämie benutzt wird. Eine Verkürzung der Erythrozytenlebenszeit, dargestellt durch die Halbwertszeit der ^{51}Cr markierten Erythrozyten, fanden wir bei etwa 3/4 aller Fälle, jedoch in unspezifischem Ausmaß, wie dies auch bei anderen Erkrankungen vorkommt (BOCK, 1961). Gleichartige Beobachtungen liegen von mehreren Untersuchern vor (ALLEN, 1955; JONES, 1955; HALL, 1960; SHEEHY und BERMAN, 1960; NORCROSS, 1966).

Erythrokinetics, das heißt gleichzeitige Untersuchungen mit ^{51}Cr und ^{59}Fe, wobei mit ^{51}Cr das Blutvolumen und mit ^{59}Fe der innere Eisenstoffwechsel untersucht wurde, führten nur einige Autoren bei chronisch Leberkranken durch (HALL, 1960; KIMBER, DELLER, IBBOTSON und LANDER, 1965; BRUNNER, 1966). HALL sowie KIMBER und Mitarbeiter prüften gleichzeitig die Bromsulphaleinretention, ohne jedoch die statistischen Korrelationen zwischen Bromsulphaleinretention und den hämatologischen sowie erythrokinetischen Befunden aufzustellen. Bei 29 Leberkranken stellte HALL eine geringgradige Erniedrigung des gesamten Erythrozytenvolumens (26,3 ml/kg) bei normalem Plasmavolumen fest. Möglicherweise ist dieser von unserem Krankengut abweichende Befund bedingt durch die Auswahl des Krankengutes: Einige Patienten hatten Aszites und die Bromthalein-Retentionswerte lagen im Durchschnitt höher als die unserer Patienten. Der niedrigste Wert seines Krankengutes lag bei 13 % Retention. Die Bilirubinwerte im Serum waren ebenfalls erhöht (bis 22,6 mg%). Interessant ist hier die Erhöhung der Erythrozytensynthese, die HALL aus dem Quotienten Erythrozytenvolumen und durchschnittliche Erythrozytenlebenszeit berechnete. (Im Mittel 1,67 fach) Bei unserem Krankengut lag der entsprechende Wert etwas niedriger (1,47). Da diese Arbeit keine Angaben über den Erythrozyteneisenumsatz enthält, ist kein Vergleich möglich. Auch bei diesen Patienten wurde durch die erhöhte Erythrozytensynthese eine Verkürzung der Erythrozytenlebenszeit kompensiert. KIMBER und Mitarbeiter untersuchten 46 Patienten, von denen 20 Ikterus, 10 massive Blutungen, 24 Aszites und/oder Oedeme hatten. Der Bromthaleintest wurde 30 Minuten nach Injektion bestimmt. Die Untersucher fanden in über 50 % der Fälle ein erhöhtes Plasmavolumen. Diese Befunde zeigen, daß erst bei dekompensierten Patienten eine wesentliche Plasmavolumenzunahme erfolgt, denn bei den weniger dekompensierten Fällen ist

eine Plasmavolumenerhöhung nicht festzustellen, wie die Untersuchungen HALLs und unsere eigenen zeigen.

SHEEHY und BERMAN (1960) untersuchten Patienten, die teilweise Blutverlust hatten, mit ^{51}Cr markierten Erythrozyten. Dabei fanden sie eine herabgesetzte ^{51}Cr-Ery-Vita und einen hohen Plasmavolumenmittelwert von 51,2 ml/kg. Hier galt das oben gesagte. BRUNNER (1966) untersuchte 9 Patienten mit Hilfe von Erythrokinetics und fand ebenfalls ein erhöhtes Plasmavolumen (Mittelwert 52,0 ml/kg). Da das Plasmavolumen zum Teil aus den ^{59}Fe-Daten des ersten Tages bestimmt wurde, liegt es sicher zu hoch, weil ja das ^{59}Fe sich bekanntlich nicht nur im Plasma, sondern auch auf die Eisenspeicher verteilt. Bei niedriger freier Eisenbindungskapazität, wie sie Leberkranke oft haben, geschieht das ja noch schneller. Untersucher, die mit Evansblue das Plasmavolumen messen, machen einen analogen Fehler (SEN GYPTA, 1964).

JANDL (1955) untersuchte stark anaemische Patienten (Hb bis 8 g%) und bestimmte wahrscheinlich infolge hoher Bilirubinwerte hohe Bromsulphaleintestwerte. Die Erythrozytenlebensdauer wurde mit der Ashby-Technik durchgeführt, bei der niemals patienteneigene Erythrozyten verwendet werden können. Die enorme Verkürzung der Erythrozytenlebensdauer (Mittelwert 22,7 Tage) ist vielleicht damit erklärbar, daß Fremderythrozyten verwendet werden mußten. Sein sehr weitgehender Schluß, daß bei diesen Patienten eine verminderte Sensibilität der Erythrpoese auf O_2-Mangel Ursache der Anämie sei, ist aus den oben genannten Gründen anzuzweifeln, zumal es sich um dekompensierte Fälle handelte (Aszites in 10 von 20 Fällen).

D. Diskussion der statistischen Ergebnisse

Der Abfall der Erythrozytenzahlen ist nicht signifikant mit der Bromsulphaleinretention korreliert, aber doch deutlich, ohne daß man deswegen von Anämie bei unseren Leberkranken sprechen kann. Der Hämoglobingehalt der Erythrozyten nimmt signifikant zu. Ebenso wird das Volumen der einzelnen Erythrozyten deutlich größer, wenn auch nicht signifikant. Die Gesamtzahl der Erythrozyten (GEZ) zeigt keine statistischen Veränderungen. Da aber das Volumen der einzelnen Erythrozyten zunimmt, sehen wir eine signifikante Vergrößerung des (gesamten) Erythrozytenvolumens. Hämatokrit und Hämoglobingehalt des mittleren Erythrozyten (Hb_K) zeigen keinerlei Veränderungen. Das läßt erwarten, daß nicht nur das Erythrozytenvolumen, sondern auch das Blutvolumen signifikant erhöht ist. Die Zunahme des Plasmavolumens reichte, wahrscheinlich infolge Streuung der Einzelwerte, nicht zum Beweis einer signifikanten Korrelation aus. Deshalb müßte dies an einem größeren Krankengut überprüft werden.

Die Änderungen in der Statik gehen auch mit deutlichen Veränderungen in der Dynamik einher. Die Erythrozytenlebenszeit ist bei der Mehrzahl der Leberkranken deutlich erniedrigt, aber in unspezifischem Ausmaß, wie man es bei anderen Erkrankungen ebenfalls findet. Mit der Zunahme des Blutvolumens bei gleichbleibendem Hämoglobinspiegel und damit wachsendem Gesamthämoglobin finden wir mit abnehmender Leberfunktion eine Zunahme des Erythrozyteneisenumsatzes, d.h. der Hämoglobinsynthese. Im Gegensatz dazu ist die Zahl der täglich gebildeten Erythrozyten unverändert.

Es ist deshalb auch nicht weiter erstaunlich, daß wir keine signifikante Veränderung der Erythrozytenreifungszeit finden, wenn diese auch insgesamt verlängert ist.

Der Erythroblasteneisenpool nimmt zu, jedoch nicht signifikant. Auch hier kann ein größeres Krankengut Aufklärung bringen. Schwierig zu beurteilen ist das Verhalten der Ratenkonstanten r_4. Es besteht eine unsignifikante positive Korrelation zur abnehmenden Leberfunktion bei leicht erniedrigtem Durchschnittswert. Der labile Eisenpool zeigt praktisch keine Korrelation, ist aber im Durchschnitt über die Norm erhöht. In diesem Zusammenhang ist bemerkenswert, daß auch das Serumeisen keine nennenswerte Korrelation zeigt, aber ebenfalls im Durchschnitt erhöht ist. Serumeisen und labiler Eisenpool sind im gleichen Verhältnis erhöht.

Blutvolumen, Erythrozytenvolumen und Erythrozyteneisenumsatz nehmen mit abnehmender Leberfunktion signifikant zu. Dafür sind drei Erklärungen denkbar:

1. Sekundärer Aldosteronismus
2. Pfortaderstauung
3. Primäre Störung der Erythropoese

Weil die Korrelation zwischen dem Natrum-Kalium-Quotienten und dem Plasmavolumen keinerlei Abhängigkeit zeigt, kommt eine wesentliche Änderung des Plasmavolumens als Folge eines sekundären Aldosteronismus nicht in Frage.

Betrachtet man das Diagramm der Korrelation zwischen Erythrozyteneisenumsatz und Hämoglobingehalt, so findet man bei unspezifischen Anämien eine Steigerung des Erythrozyteneisenumsatzes bei abnehmendem Hämoglobinspiegel. Nierenkranke dagegen zeigen einen Hämoglobinabfall durch gestörte Hämoglobinsynthese. Die Leberkranken dagegen fallen durch eine unmotivierte Erythropoesesteigerung bei nahezu normalem Hämoglobingehalt auf. Da der Hämoglobinspiegel normal ist, ist eine Erythropoesesteigerung infolge einer Pfortaderstauung via Verdünnungsanämie unwahrscheinlich. Die Tatsache, daß der Patient Nr. 26

(Zustand nach Billroth II und Erhöhung der Senkungsgeschwindigkeit n. W.) und Patient Nr. 29 nach Blutung erniedrigte Blutvolumina hatten und die Hämoglobinsynthese trotz normalen Hämoglobinspiegels erhöht war, spricht ebenfalls dagegen, daß die Steigerung der Hämoglobinsynthese durch eine Steigerung des Blutvolumens bedingt ist.

Mit der Abnahme der Leberfunktion nimmt die Hämoglobinsynthese zu, ohne daß die Zellsynthese in gleichem Maße gesteigert ist. Das ist begleitet von einer Vergrößerung des Hämoglobingehaltes der Erythrozyten und des Erythrozytenvolumens. Der Hämatokritwert bleibt konstant, da es zu einer proportionalen Zunahme des Plasmavolumens und damit des Blutvolumens kommt. Da die Erythrozytensynthese zwar gesteigert ist, die Gesamtzahl aber unverändert bleibt, erfolgt durch die Zunahme des Plasmavolumens sogar eine Abnahme der Erythrozytenkonzentration. Über die Ursache dieser Veränderungen ist keine Aussage möglich.

E. Sonderfälle

Beobachtung 24, Leberzirrhose mit portocavaler Anastomose, fällt durch stärkere Hämolyse, sowie durch niedrigeren Hämoglobingehalt und relativ niedrigeres Blutvolumen auf. Der Patient hat eine Erythropoese, die dem Grad seiner Anämie in Bezug auf die Hämoglobinkonzentration entspricht, bei sehr kurzer Erythrozytenreifungszeit und hoher Ratenkonstanten r_4. Interessanterweise verhält er sich mit dem Volumen des Einzelerythrozyten und dem Hämoglobingehalt der Erythrozyten seinem Bromsulphaleintest entsprechend. Aus diesem Einzelfall können keine weiteren Schlüsse ge-

zogen werden. Es zeigt aber, daß die portocavale Anastomose nicht die makrozytäre und hyperchrome Anämie beeinflußt, während alle übrigen Faktoren verändert sind. Daß zur Lösung dieser Fragen noch mehr Patienten untersucht werden müssen, versteht sich von selbst.

Beobachtung Nr. 21 liegt mit ihrem Hämoglobingehalt in Bezug auf den Erythrozyteneisenumsatz dort, wo Glomerulonephritiden liegen. Alle Beobachtungen auf der erythropoetischen Seite sind durch die entzündliche Erkrankung der Niere erklärbar:

a) geringe Erythropoese
b) geringer Hämoglobingehalt
c) niedrige Erythrozytenzahl
d) niedrige Ratenkonstante r_4
e) labiler Eisenpool
f) niedriges Erythrozytenvolumen

Mit dem Volumen liegt sie bei den übrigen Fällen, weil das Plasmavolumen überkompensiert ist.

Patient Nr. 21 gehört zu den Leberkranken mit geringer freier Eisenbindungskapazität, so daß nicht gebundenes Eisen sofort in der Leber gespeichert wurde. Wichtig ist, daß dieses Eisen fast nicht reutilisiert wurde. Das zeigt auch der Verlauf der Oberflächenmessung. Ähnliches Verhalten zeigten die Beobachtungen Nr. 16, 17 und 20. Es ist bekannt, daß kolloidales Eisen sehr rasch aus dem Blut vom RES aufgenommen wird (von Kupffer'sche Sternzellen der Leber), ebenso haptoglobingebundenes Eisen. In diesen Fällen erfolgt jedoch eine weitgehende Reutilisation des Eisens.

Im Zusammenhang mit der Histologie (hämosiderotische Zirrhose) dürfte es so sein, daß nicht durch Transferrin geschütztes Eisen von der Parenchymzelle nahezu irreversibel gebunden wird.

Beobachtung Nr. 22 fällt durch seinen relativ niedrigen Hämoglobingehalt, niedrige Erythrozytenzahl und einen niedrigen Serumeisenwert auf, was durch die vor Beginn der Untersuchung noch bestehende Gallengangsfistel leicht erklärlich ist. Im Eisenstoffwechsel und der Hämoglobinsynthese zeigt der Patient keine groben Abweichungen.

Bei Beobachtung Nr. 23 liegt wegen einer Oesophagusvaricenblutung keine stationäre Phase der Leberzirrhose vor, was auch deutlich in einem erniedrigten Hämoglobingehalt zum Ausdruck kommt und in einem im Verhältnis dazu erniedrigten Erythrozyteneisenumsatz. Trotz Blutungen ist das Blutvolumen erhöht, was jedoch hauptsächlich durch eine Erhöhung des Plasmavolumens bedingt ist.

Beobachtung Nr. 25 zeigt eine exzessive Erhöhung des Blutvolumens, bedingt durch die Erhöhung des Erythrozytenvolumens und mehr noch des Plasmavolumens. Die Eisenstoffwechselstörungen sind ins Auge fallend, besonders die Erhöhung des Erythrozyteneisenumsatzes und des Eisens in den Erythroblasten (V_B). Ob diese Störungen für die Porphyria cutanea tarda charakteristisch sind, kann man natürlich nach der Untersuchung eines Falles nicht sagen.

Beobachtung Nr. 26 wurde wegen Zustandes nach Billroth II und unspezifischer BSG-Erhöhung bei alter Tuberkulose nicht mit in die Statistik aufgenommen.

Bei Beobachtung Nr. 27 handelt es sich um eine Hämochromatose mit multiplen Abszessen und Aszites, also um einen dekompensierten Zustand. Auffallend sind bei diesem Patienten die fast gänzlich geschwundene freie Eisenbindungskapazität im Serum und der stark positive Ausfall des Desferal-Testes.

Die Pseudopolyglobulie ist bei Beobachtung Nr. 28 sicherlich durch Exsiccose bei bestehendem Diabetes bedingt.

Dies kommt im Hämatokritwert zum Ausdruck. Trotz eines erniedrigten Blutvolumens ist hier das Erythrozytenvolumen erhöht. In dem Diagramm der Korrelation Erythrozytenvolumen-Bromsulphalein-Retention liegt auch dieser Patient bei den übrigen Patienten mit Leberinsuffizienz.

Ein weiterer wegen Ulcusblutung ausgeschiedener Patient, Beobachtung Nr. 29, mit chronischer Hepatitis fällt durch erhöhte Eisenspeicher und erhöhten Erythrozyten-Eisenumsatz auf.

Das Blutvolumen der Beobachtung Nr. 30 war erniedrigt, möglicherweise noch durch die vorausgegangene Pankreatektomie, worauf vielleicht auch der Serumeisenwert an der unteren Grenze der Norm zurückzuführen ist.

Zwei weitere Beobachtungen, Nr. 31 und 32, konnten wegen des fehlenden Bromthaleintestes nicht in die statistischen Untersuchungen einbezogen werden. Beim Patienten Nr. 31 lag zudem eine Dekompensation vor, denn der Patient verstarb kurz vor Beendigung der Untersuchungen im Leberkoma.

VII. Zusammenfassung

Bei 32 Leberkranken, vorwiegend Lebercirrhosen, wurde mit Hilfe von Erythrokinetics mit ^{51}Cr-markierten Erythrozyten das Blutvolumen und die Halbwertszeit der Erythrozytenlebensdauer, sowie simultan mit ^{59}Fe der innere Eisenstoffwechsel gemessen. Als quantitatives Maß der Leberfunktion wählten wir den Bromsulphaleintest. Mit statistischen Berechnungen wurde untersucht, ob zwischen den klinischen und den erythrokinetischen Daten der Patienten einerseits und dem Ausmaß der Leberschädigung andererseits statistisch signifikante Korrelationen bestehen. Um ein möglichst ausgewähltes Krankengut insbesondere ohne Anämien zu untersuchen, wurden nur solche Fälle, die keine schweren Nebenerkrankungen hatten, mit in die Berechnungen einbezogen (20 Patienten). Dabei erhielten wir folgende Ergebnisse:

Blutvolumen, Erythrozytenvolumen, Erythrozyteneisenumsatz und Hämoglobingehalt der Einzelerythrozyten (Hb_E) nehmen mit abnehmender Leberfunktion zu. Die Korrelationen zwischen diesen und dem Bromsulphaleintest sind statistisch signifikant.

An der Grenze der Signifikanz sind die Korrelationen mit dem Plasmavolumen und der Gesamtzahl der Erythrozyten. Hier lohnt sich die Überprüfung an einem größeren Krankengut. Die Erythrozytenlebenszeit ist bei der Mehrzahl der Patienten deutlich erniedrigt, aber in unspezifischem Ausmaß. Mit der Zunahme des Blutvolumens bei gleichbleibendem Hämoglobinspiegel und damit wachsendem Gesamthämoglobin finden wir mit abnehmender Leberfunktion eine Zunahme des Erythrozyteneisenumsatzes, das heißt der Hämoglobinsynthese. Die Zahl der täglich gebildeten Erythrozyten ist unverändert. Es kommt zu einer Zunahme des Hämoglobingehaltes der Erythrozyten (Hb_E) und des Volumens der Einzelerythrozyten V_E. Über die Ursache dieser Veränderungen ist keine Aussage möglich.

Literaturverzeichnis

1. ALLEN, F.A., M.H. CARR and KLOTZ, A.P.:
Decreased red blood cell survival associated with liver disease.
Arch. Int. Med. 95, (1955),93.

2. BATEMAN, J.C., H.M. SHORR and E. TORBJORN:
Hypervolaemic anemia in cirrhosis.
J. Clin. Invest. 28, (1949), 539.

3. BEGEMAN, H.: Blutveränderungen bei splenomegalen Lebererkrankungen. Leber und Milz.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1967, S. 96.

4. BEUTLER, E. and E. BUTTENWIESER: The Regulation of Iron Absorption. A Search of Humeral Factors.
J. Lab. of. Clin. Med. 55, (1960), 274.

5. BINGHAM, J.: Macrocytosis of hepatic disease I thin macrocytosis. Blood 14, (1959), 694.

6. BINGHAM, J.: Macrocytosis of hepatic desease II thick macrocytosis. Blood 15, (1960), 244.

7. BLEICHROEDER, F.: Über Leberzirrhose und Blutkrankheiten.
Virchows Arch. path. Anat. 177, (1904), 435.

8. BOCK, H.E.: Fortschritte in der Erkennung und Behandlung megalozytärer Anämien.
Regensburger Jahrbuch für ärztliche Fortbildung. VIII 1959/60.

9. BOCK, H.E.: Wege moderner Anämieforschung.
Münch. Med. Wschr. 103, (1961), 785.

10. BOCK, H.E.; O. KARGES, G.W. LÖHR, H.D. WALLER:
Fermenteigenschaften roter Blutzellen bei Lebererkrankungen.
Klin. Wschr. 36, (1958), 56.

11. BOTHWELL, T.H.: Pathophysiological and Clinical Aspects of Iron Overload. Series Haematologica. 5, (1965), 56.

12. BRUNNER, H.E.: Idiopathische Haemochromatose und Leberzirrhose mit Siderose. Klin. Wschr. 44, (1966), 1235.

13. EISENBERG, S.: Blood volume in patients with Leanne'c cirrhosis of the liver as determined by radio active chromium - tagged red cells. Am. J. Med. 20, (1956), 189.

14. FELLINGER, K. und R. KLIMA : Leberzirrnose und Anämien. Zschr. f. klin. Med. 126, (1934), 547.

15. FIELDING, J.: The Quantitative Measurement of Body-Iron Stores: The Differential Ferrioxamine Excretion Test. 10th Congress of the Internat. Soc. of Haemat., Stockholm, 1964.

16. GELINSKY, P.: Inauguraldissertation, Tübingen, 1967.

17. GARBY, L. and NOYES, W.D.: Studies on hemoglobin metabolism. 2: Pathways of hemoglobin iron metabolism in normal man. J. Clin. Invest. 38, (1959), 1484.

18. GRAM, C.: Untersuchungen über die Größe der roten Blutkörperchen im Normalzustande und bei verschiedenen Krankheiten. Fortschr. Med. 2, (1884), 33.

19. HALL, Ch. A.: Erythrocyte Dynamics in Liver Disease. Am. J. Med. 28, (1960), 541.

20. HEILMEYER, L. und K. PLÖTNER: Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit. G. Fischer Verlag, Jena, 1937.

21. JANDL, J.H.: The Anemia of Liver Disease. Observations on Its Mechanism. J.Clin.Invest.34,(1955),390.

22. JONES, P.N., L.M. WEINSTEIN, R.H. ETTINGER and R.B. CAPPS: Decreased red cell survival associated with liver disease. Arch. Int. Med. 95, (1955), 93.

23. KIMBER, C., D.J. DELLER, R.N. IBBOTSON, H. LANDER: The Mechanism of Amenia in chronic Liver Disease. Quarterly Journal (New Series), 34, (1965), 33.

24. KREUTZ, F.H.: Klinisch-chemische Untersuchungen bei Leberkrankheiten. Internist 7, (1966), 13.

25. KUNI, H.: Ein Beitrag zur Radioisotopendiagnostik: Haematologische Untersuchungen mit ^{51}Cr und ^{59}Fe. Inauguraldissertation, Marburg, 1963.

26. KUNI, H., GRAUL, E.H., HUNDESHAGEN, H. und E. SCHAUMLÖFFEL: Eine Methode zur Schnellmarkierung der Erythrozyten mit ^{51}Cr. Atompraxis 9, (1963), 9, 377-380.

27. KUNI, H., GRAUL, E.H., HUNDESHAGEN, H: Theoretische und methodische Fortschritte in der nuklearmedizinischen Haematologie. Teil I : Blutvolumen und Ery-Vita-Bestimmung mit ^{51}Cr-markierten Erythrozyten. Acta isotopica 2 (1963) 299. Teil II: Eisenstoffwechsel in Ferrokinetics. Acta isotopica 2 (1963) 319. Teil III: Praxis der Erythrokinetics und Meßtechnik. Acta isotopica 2 (1963) 343.

28. MAC DONALD, R.A. and G.A. MALLORY: Hemochromatosis und Hemosiderosis. A study of 211 autopsied cases. Arch. Int. Med. 105, (1960), 686.

29. MAC DONALD, R.A. and G.S. PECHET: Liver and Tissue Iron. Arch. of Path. 77, (1964), 348.

30. MAC DONALD, R.A. and G.S. PECHET: Experimental Hemochromatosis in Rats. Amer. J. Path. 46, (1965), 85.

31. MALAMOS, B.: Habilitationsschrift. Hamburg 1932.

32. MOORE, C.V.: Studies on Iron Transportation and Metabolism. I. Chemical Methods and Normal Values for Plasma Iron and "Easily Splitt off" Blood Iron. J. Clin. Invest. 16, (1937), 631.

33. NORCROSS, J.W.: The Anemia of Liver Disease. Med. Clin. Norht. Am. 50, (1966), 543.

34. PECHET, G.S. and MAC DONALD, R.A.: Idiopathic Hemochromatosis. Relation to Idiopathic Hemochromatosis. New Engl. J. Med. 267, (1962), 267.

35. POLLYCOVE, M.: Ferrokinetics: Techniques. Eisenstoffwechsel. Georg Thieme Verlag, 1959, S. 20.

36. RICHTERICH, R.: Klinische Chemie. Akademische Verlagsanstalt, Frankfurt/M.,1965.

37. SCHALM, L.: De gemiddelde Doorsnede der Erythrocyten als Differentialdiagnosticum bij Icterus. Proefschrift, Amsterdam, 1937.

38. SEN GUPTA, K.P., B.K. AIHAT: Hypervolaemic Anemia in Cirrhosis of the Liver. Indian Medical Ass. 42, (1964), 357.

39. SHEEHY, T.W. and A. BERMAN: The Anemia of Cirrhosis. J. Lab. Clin. Med. 56, (1960), 72.

40. STROHMEYER, G.: Habilitationsschrift, Marburg, 1965.

41. STROHMEYER, G.: Störungen des Eisenstoffwechsels bei Leberkranken. Internist. 7, (1966), 33.

42. UNSELD, D.W.: Ein neuer Test: "Desferal Test". Zum Nachweis von pathologischen Eisenablagerungen im Organismus. Med. Welt, 11, (1964), 569.

43. WEINREICH, J. und A. PAETZEL: Blutbildveränderungen bei Leber-erkrankungen mit portaler Hypertension. Med. Klin. 59, (1964), 1743.

44. WERRE, J.M. Ursache der Makroplanie der Erythrozyten bei Leber- und Gallenwegskrankheiten. Habilitationsschrift, Utrecht 1968.

45. WHEELER, H.O., J.I. MELTZER and S.E. BRADLEY: Bilary transport and hepatic storage of Sulfabromophthaleinsodium in the unanestetized dog, in normal man and in patients with hepatic desease. J. Clin. Invest. 39, (1960), 1131.

46. WILLIAMS, R.: The assessment of liver function Anaestesis 20, (1965), 3.

47. WINTROBE, M.M.: Relation of diseases of the liver to anemia. Arch. Int. Med. 57, (1936), 289.

48. WINTROBE, M.M. and SHUMACKER, H.S., Jr.: The occurence of macrocytic anemia in association with disorder of the liver together with a consideration of the relation of this anemia to pernicious anemia. Bull. John Hopkins Hosp. 52, (1937), 387.

49. WÖHLER, F.: Die Behandlung der Haemochromatose mit Desferrioxamin in: Eisenstoffwechsel, Ciba-Symposion, Springer Verlag, 1964.

50. ZIMMERMANN, H.J., B. CHOMET and C.A. MAC WORTHER: Hepatic Hemosiderin Deposits. Arch. Intern. Med. 107, (1961), 494.

Herrn Prof. Dr. Dr. E. H. Graul danke ich für die Möglichkeit der Arbeit an seinem Institut und die immerwährende Unterstützung meiner Untersuchungen.

Herrn Prof. Dr. G. A. Martini danke ich für die klinische Förderung der Untersuchungen.

Zu besonderem Dank bin ich Herrn Priv.-Doz. Dr. G. Strohmeyer und Herrn Dr. H. Kuni verpflichtet.

Der Medizinisch-technischen Assistentin, Fräulein Bräuer, und dem Laboranten, Herrn Althaus, danke ich für ihre Hilfe bei den Arbeiten im Laboratorium.

Lebenslauf

Am 22. Juli 1942 wurde ich als Sohn des Zahnarztes Dr. Rudolf Freundlieb und seiner Ehefrau Lucie, geb. Mosler, in Dessau geboren.

Von Ostern 1949 bis Ostern 1953 besuchte ich die Volksschule in Alsfeld in Hessen. Danach besuchte ich das Gymnasium in Alsfeld. Dort bestand ich am 27.2.1962 die Reifeprüfung.

Im Sommersemester 1962 begann ich das Medizinstudium in Marburg, bestand nach 2 Semestern das Vorphysikum und nach drei weiteren Semestern das Physikum. Die klinischen Semester verbrachte ich mit Ausnahme des 7. Semesters, das ich in Frankfurt studierte, in Marburg.

Das medizinische Staatsexamen bestand ich in Marburg am 20.12.1967. Zur Zeit bin ich als Medizinalassistent in der Medizinischen Klinik der Universität Marburg tätig.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten der Universitäten:

Marburg: Beckmann, Berendes, Bommer, Braun- Falco, Bücher, Buchholz, Dimroth, Dölle, Drawert, Exner, Ganz, Gedigk, Graul, Hamm, Hensel, Heuser, Hildebrandt, Hohorst, Jacob, Knauff, N. Lang, Linneweh, Löhr, Lübbers, Mahr, Martini, Marx, Mattes, du Mesnil de Rochemont, Niessing, Petry, Petzold, Rodeck, Rohen, Schleyer, Schmid, Schrappe, Schwaiger, Seidel, Siegert, Siess, Spiegelberg, Staib, Straub, Streicher, Strohmeyer, Vogt, Walcher, Wendt, Würterle.

Frankfurt: Frey, Geißendörfer, Heintz, Herzberg, Hoff, Holtz, Kulenkampff, Leiber, Rossberg, Rotter, Schöffling, Thiel.